



Escola Nacional de Saúde Pública

Universidade Nova de Lisboa



XIII Curso de Mestrado em Saúde Pública

DEMORA DESDE O APARECIMENTO DOS PRIMEIROS SINTOMAS
ATÉ AO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM
PORTUGAL – ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

MARÍLIA BETTENCOURT SILVA

Orientadora Científica: Professora Doutora Patrícia Filipe

Co-orientadora Científica: Professora Doutora Carla Nunes

Lisboa, 2012

TRABALHO DE PROJECTO PARA
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
SAÚDE PÚBLICA, NA ESCOLA NACIONAL
DE SAÚDE PÚBLICA, AO ABRIGO DO
ARTº 23º DO DECRETO-LEI N.º 74/2006,
DE 24 DE MARÇO, PUBLICADO NO D.R.
N.º 60, SÉRIE I-A DE 2006-03-24

“A tísica é a doença mais difundida e fatal dos últimos tempos” (Hipócrates, 460 a.c.).

Resumo O presente estudo tem como objetivo contribuir para a Saúde Pública no controlo da tuberculose pulmonar (TBP), estudando a demora desde o aparecimento dos primeiros sintomas até ao diagnóstico da doença. As consequências da demora no diagnóstico podem ser fatais para os doentes e intensificar a proliferação do bacilo, influenciando a incidência da doença. Este estudo analisou os casos notificados com TBP pelo SVIG-TB, em Portugal Continental, no período de 2000 a 2009, com demora no diagnóstico de 1 a 365 dias. Foram utilizadas técnicas de estatística clássica para caracterização da base de dados e de análise de sobrevivência para caracterizar a demora até ao diagnóstico e modelar o risco de diagnóstico. As variáveis incluídas no estudo foram: género, idade, grupo etário, distrito de residência, área crítica de incidência da tuberculose, presença ou ausência da infeção pelo VIH, caso novo e reincidência, número de tratamentos anteriores, presença ou ausência de fatores de risco (álcool, tabaco, outras drogas, reclusão e sem-abrigo) e número de fatores de risco. Verificou-se que nos 35 711 casos notificados a mediana da demora até ao diagnóstico foi de 55 dias. Todas as variáveis referidas anteriormente demonstraram estar correlacionadas com a demora, exceto no que diz respeito às áreas críticas ou não críticas e aos sem-abrigo. No modelo de Cox as variáveis que se mostraram relevantes ao diagnóstico foram o género em 10,2%, grupos etários, distritos, presença ou ausência de VIH em 12%, dependência alcoólica em 6,3% e dependência de tabaco em 8,8%. Estes resultados apontam para a efetividade de medidas de controlo da tuberculose, principalmente no caso de a pessoa apresentar alguns fatores de risco.

Palavras-chave: Controlo da Tuberculose, Tuberculose Pulmonar, Demora no Diagnóstico, Análise de Sobrevivência

Abstract The aim of this study is to contribute to public health on pulmonary tuberculosis control, studying the delay from onset of the first symptoms and the diagnosis of pulmonary tuberculosis. The consequences of delay in diagnosis can be fatal to patients and spread the proliferation of bacillus, influencing the disease incidence. This study analyzes the reported cases by SVIG-TB in Portugal in the period between 2000 and 2009, with delay in diagnosis of 1 to 365 days. There were used classical statistical analysis techniques to database characterization and survival analysis to characterize the delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis and to modeling diagnosis risk. The variables included in the study are: gender, age, age group, residence district, critical area of tuberculosis incidence, presence or absence of HIV infection, new case and recurrence, number of previous treatments, presence or absence of risk factors (alcohol, tobacco, other drugs, incarceration and homelessness) and number of risk factors. In 35 711 cases it was found that the median of delay in diagnosis was 55 days. All variables mentioned above have shown to be correlated with the delay, except for critical or not critical areas and in the case of the homelessness. In the Cox model, the variables that were relevant to the diagnosis were gender in 10,2%, age groups, districts, presence or absence of HIV in 12%, alcohol in 6,3% and tobacco dependence in 8,8%. These results indicate the effectiveness of some measures of TB control, especially if the person has some risk factors.

Keywords: Tuberculosis Control, Pulmonary Tuberculosis, Delay in Diagnosis, Survival Analysis

Agradecimentos

À Direção Geral da Saúde, pela disponibilização da informação constante no Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG -TB), imprescindível para a elaboração deste estudo.

À Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos por contribuir financeiramente para a elaboração deste estudo, no âmbito do projeto “ A Tuberculose em Portugal e seus determinantes”.

À Professora Carla Nunes, pelo apoio ao longo do curso de mestrado e pela oportunidade de estudar a tuberculose no que considero ser o melhor grupo de investigação de tuberculose em Portugal.

À Professora Patrícia Filipe, pelo acompanhamento neste estudo e pela sua calma e empenho em todo o processo tutorial.

À minha mãe, que sempre me apoiou, incentivou e tornou possível a realização deste mestrado

À minha irmã, por muito ouvir falar de tuberculose e estatística e pela paciência quando eu não lhe dei a devida atenção.

Ao Eurico, pela companhia nos dias em que precisei de ficar em casa ao computador.

A todos os que me acompanham e que preenchem o meu dia a dia.

Ao meu pai, a quem dedico este trabalho.

Índice

Índice de Tabelas	viii
Índice de Figuras	ix
Lista de Siglas	xi
1. Introdução	1
2. Tuberculose e o seu Controlo	5
2.1 Infecção e Transmissão da Tuberculose Pulmonar	5
2.2 Tuberculose a nível global	8
2.3 Tuberculose em Portugal	11
2.4 Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose	16
2.5 Fatores de risco	22
2.5.1 Fatores relacionados com o hospedeiro	24
2.5.2 Fatores relacionados com o agente e virulência da estirpe	28
2.5.3 Fatores ambientais	29
2.6 Prevenção e Controlo da Tuberculose	29
3. Metodologia	35
3.1 Objetivos	35
3.2 Tipo de estudo	36
3.3 Fontes de dados	36
3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão	37
3.5 Operacionalização das variáveis	37
3.5 Métodos	39
3.5.1 Análise Estatística Inicial	39
3.5.2 Análise de sobrevivência	40
3.6 Limitações e Viés do estudo	44
4. Apresentação comentada dos resultados	47

4.1 Caracterização da população	47
4.2 Caracterização da demora.....	51
4.3 Análise de Sobrevida.....	59
4.3.1 Estimador de Kaplan-Meier.....	59
4.3.2 Regressão de Cox.....	65
4.4 Discussão dos resultados.....	68
5. Conclusões e sugestões	72
Bibliografia.....	75
Anexo I.....	84
Formulário 1	84
Formulário 2	85
Apêndices	86
Apêndice A – Tabelas de frequências das variáveis em estudo.	86
Apêndice B – Alguns valores estatísticos das variáveis.....	88
Apêndice C – Resultados do Estimador de Kaplan-Meier	90

Índice de Tabelas

Tabela 1: Diferença entre tuberculose latente e tuberculose ativa (Adaptado de CDC, 2009).....	6
Tabela 2: Resumo das áreas geográficas com maior e menor incidência de fatores de risco da tuberculose 2004 e 2006 (Adaptado de Couceiro <i>et al.</i> , 2011).....	15
Tabela 3: Sucesso terapêutico, consoante os grupos de risco. (Adaptado de Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2008; citado por Briz, <i>et al.</i> , 2009).	22
Tabela 4: Operacionalização de Variáveis.	38
Tabela 5: Técnicas estatísticas utilizadas na análise estatística "clássica" e na análise de sobrevivência (Botelho <i>et al.</i> , 2009).....	42
Tabela 6: Percentagem simples e acumulada por grupo etário.....	47
Tabela 7: Algumas medidas estatísticas dos casos notificados por número de fatores de risco.	51
Tabela 8: Algumas medidas estatísticas da demora por grupos etários.....	53
Tabela 9: Algumas medidas estatísticas da demora por fatores de risco: álcool, tabaco, outras drogas, reclusão e sem-abrigo.	58
Tabela 10: Algumas medidas estatísticas da demora por número de fatores de risco.	59
Tabela 11: Resultados da análise de Regressão de Cox (* classe de referência).....	66

Índice de Figuras

Figura 1: Morfologia do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Hampton, 2004).....	5
Figura 2: Número de casos novos notificados, mortes por TB incluindo VIH e mortes por coinfeção TB/VIH.....	9
Figura 3: Estimativa da incidência global da TB em 2010 (WHO Global Tuberculosis Control, 2011).....	10
Figura 4: Proporção de MDR-TB em casos novos, a nível global entre 1994 e 2010. (WHO Global Tuberculosis Control, 2011).	11
Figura 5: Proporção de casos com MDR-TB em doentes previamente tratados (WHO Global Tuberculosis Control, 2011).	11
Figura 6: Taxas de incidência da TB por 100 000 habitantes, por distritos e regiões autónomas de Portugal em 2006 (Adaptado de Nunes <i>et al.</i> , 2008).....	14
Figura 7: Taxas de incidência da TB por 100 000 habitantes, por distritos e regiões autónomas de Portugal em 2010 (Adaptado de Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011).....	14
Figura 8: Radiografia ao toráx após realização do primeiro ciclo de tratamento para a tuberculose, revelando importante melhora (Silva <i>et al.</i> , 2010).....	17
Figura 9: Radiografia ao toráx de uma pessoa com tuberculose pulmonar extensa (Marrques, 2007).....	17
Figura 10: Modelo epidemiológica da tuberculose (Adaptado de Rieder, 2001).	23
Figura 11: Número de casos notificados por grupo etário.....	47
Figura 12: Distribuição dos casos notificados por género e idades.	48
Figura 13: Distribuição dos casos notificados por distritos.....	49
Figura 14: Distribuição dos casos notificados quanto à presença ou ausência dos fatores de risco.	50
Figura 15: Demora até ao diagnóstico por género.....	52
Figura 16: Distribuição da demora por grupos etários.	53
Figura 17: Demora média (\pm desvio-padrão) por distrito de residência.....	54
Figura 18: Demora por a área crítica e não crítica de incidência de tuberculose.....	55
Figura 19: Demora média (\pm desvio-padrão) por o número de tratamentos anteriores.	57
Figura 20: Demora por presença ou ausência de cada fator de risco.....	58

Figura 21: Função de sobrevivência da demora até ao diagnóstico.	60
Figura 22: Curvas de sobrevivência da demora por género.....	60
Figura 23: Curvas de sobrevivência da demora por grupos etários.....	60
Figura 24: Curvas de sobrevivência da demora por grupos etários para género masculino e para o género feminino.....	61
Figura 25: Curvas de sobrevivência da demora por distrito.	61
Figura 26: Curvas de sobrevivência da demora por área crítica e não crítica de incidência da tuberculose.....	62
Figura 27: Curvas de sobrevivência da demora por presença ou ausência de VIH.	62
Figura 28: Curvas de sobrevivência da demora por casos novos e reincentes.....	62
Figura 29: Curvas de sobrevivência da demora por número de tratamentos anteriores.	63
Figura 30: Curvas de sobrevivência da demora por presença ou ausência do factores de risco álcool.....	63
Figura 31: Curvas de sobrevivência da demora por presença ou ausência do fator de risco tabaco.	63
Figura 32: Curvas de sobrevivência da demora por presença ou ausência do fator de risco outras drogas.	64
Figura 33: Curvas de sobrevivência da demora para a presença ou ausência do fator de risco reclusão.....	64
Figura 34: Curvas de sobrevivência da demora por número de factores de risco.	65

Lista de Siglas

BCG	Bacilo de Calmette e Guérin
CDC	<i>Centre for Disease Control and Prevention</i>
DDO	Doenças de Declaração Obrigatória
DGS	Direção-Geral de Saúde
DOTS	<i>Directly Observed Therapy Short Course Treatment</i>
IGRAs	<i>Interferon Gamma Release Assays</i>
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases
GAT	Grupo Português de Ativistas sobre Tratamentos do HIV/SIDA
MDR-TB	Tuberculose Multirresistente (Multidrug-resistente tuberculosis)
ODM	Objetivos de Desenvolvimento do Milénio
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPSS	Observatório Português dos Sistemas de Saúde
PNT	Plano Nacional Contra a Tuberculose
RFLP	Polimorfismo de Fragmento de Restrição
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SVIG-TB	Sistema Nacional de Vigilância da Tuberculose
TB	Tuberculose
TBP	Tuberculose Pulmonar
UE	União Europeia
UNAIDS	Conjunto das Nações Unidas com Programa SIDA/VIH
XDR-TB	Tuberculose Extensivamente Resistente

1. Introdução

A Tuberculose (TB) é uma das doenças mais antigas do mundo. No ano 460 a.C., Hipócrates afirmou que “a tísica é a doença mais difundida e fatal dos últimos tempos” (Ceccon, 2006).

Atualmente há arquivos históricos que permitem afirmar que a tuberculose existia há cerca de 10 000 anos atrás, em bisontes americanos, e há 4 000 anos, em múmias egípcias. Assim, surgiu a teoria de que o bacilo era originariamente um microrganismo que existia no solo e que chegou ao Homem através de animais de sangue quente (como os bisontes ou bovinos). Esta teoria etimológica do bacilo é bem aceite (Marques, 2007). Durante muitos séculos, a infeção pelo *Mycobacterium bovis* esteve limitada aos animais, existindo raros casos de tuberculose humana, mas com o aumento da expansão humana, a doença começou também a propagar-se na nossa espécie (Marques, 2007; Briz, *et al.*, 2009). No entanto, foi em 1882, que Robert Koch identificou e definiu a tuberculose. Desde então tem-se multiplicado o conhecimento acerca desta doença infecciosa. Hoje em dia é possível descrever o seu bacilo, a virulência da sua estirpe, o modo de transmissão, o seu desenvolvimento e inclusive alguns tratamentos. Contudo, ainda não é possível controlá-la. As taxas de incidência da tuberculose a nível global têm vindo a diminuir, mas só nos anos de 2009 e 2010 esta doença foi responsável pela morte de 3,1 milhões de pessoas e foram notificados 18,2 milhões de casos novos (WHO, 2010).

Existe um esforço conjunto internacional apoiado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), especificamente através da Parceria STOP TB para a diminuição da incidência da doença. Em particular, o sexto Objetivo de Desenvolvimento do Milénio (ODM) é “deter e começar a inverter a incidência da tuberculose em 2015” e “eliminar a tuberculose como um problema de Saúde Pública em 2050” (WHO, 2011).

Com a realização do presente estudo pretende-se dar um contributo à Saúde Pública, sobretudo ao controlo da tuberculose pulmonar (TBP), abordando o problema

relacionado com a transmissão da tuberculose e estudando-se o tempo decorrido desde o aparecimento dos primeiros sintomas até o diagnóstico da tuberculose pulmonar - a que se designou demora - uma vez que é neste intervalo de tempo que a pessoa sem conhecimento transmite o bacilo.

O atraso no diagnóstico da tuberculose pulmonar é significativo para o prognóstico da doença, uma vez que esta doença não existe só ao nível individual, sendo uma doença infecciosa, a transmissão do bacilo dentro das comunidades eleva as taxas epidémicas.

O presente estudo é de base populacional, observacional, com uma componente descritiva e uma componente analítica, o qual pretende caracterizar os casos notificados entre 2000 e 2009 quando a demora se encontra entre 1 e 365 dias; caracterizar esta demora (em dias), e estimar a demora através da modelação do risco de ocorrer o diagnóstico em função das variáveis. As variáveis que se consideraram relevantes ao estudo foram, género, idade, grupo etário, distrito de residência, área crítica de incidência da tuberculose, presença ou ausência da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), caso novo e reincidência, número de tratamentos anteriores, presença ou ausência de fatores de risco (álcool, tabaco, outras drogas, reclusão e sem-abrigo) e número de fatores de risco.

A materialização destes objetivos irá contribuir para o conhecimento da transmissão e disseminação da tuberculose pulmonar, uma vez que será possível estudar a demora de acordo com as variáveis explicativas consideradas relevantes no estudo. Entende-se que a demora no diagnóstico das doenças tem um grande impacto em Saúde Pública e é um fator importante para caracterizar a tuberculose pulmonar em Portugal e sobretudo contribuir para o seu controlo e prevenção.

Este trabalho apresenta quatro capítulos onde se descreve todo o processo de investigação, desde a sua fundamentação às conclusões.

No *capítulo 2* pretende-se contextualizar a tuberculose focando a sua relevância e pertinência para o estudo da Saúde Pública. Para tal descreveu-se o modo de infeção e

transmissão da doença que é fundamental na análise das taxas de incidência globais e nacionais. Atendendo ao tema do estudo considerou-se importante abordar o processo de diagnóstico e os tratamentos utilizados na tuberculose pulmonar, bem como os fatores de risco que caracterizam a sua dinâmica endémica e quais as medidas protocoladas para a prevenção e controlo da tuberculose.

Seguidamente, a metodologia é explicada no *capítulo 3*, onde se apresentam detalhadamente os objetivos, o tipo de estudo, a fonte de dados, a operacionalização das variáveis, os métodos utilizados e as limitações e viés do estudo. Foram utilizados vários métodos para caracterizar a amostra e a variável principal do estudo, entre estes métodos descritivos e testes de hipóteses não paramétricos. A análise de sobrevivência foi utilizada para analisar a demora no diagnóstico da tuberculose pulmonar, uma vez permite explicar e estudar o tempo decorrido até um evento, neste caso o diagnóstico. Foi realizada estimação de Kaplan-Meier e Regressão de Cox.

O *capítulo 4* expõe os resultados, nomeadamente a caracterização da amostra com tuberculose pulmonar notificada entre 2000 e 2009 com demora no diagnóstico entre 1 e 365 dias; a caracterização da demora entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico da doença; a estimação da demora e a modelação de risco em função da mesma. Ao longo do capítulo são apresentados de forma contínua os resultados das análises realizadas no estudo e na secção 4.5 discute-se as implicações dos mesmos com base em literatura, face à sua validade e contributo efetivo que poderão dar às medidas de prevenção e controlo da tuberculose em Portugal.

No *capítulo 5* encontram-se as principais conclusões do estudo e sugestões para futuras investigações no âmbito da tuberculose, uma das doenças infecciosas mais preocupantes da Saúde Pública.

Na elaboração deste trabalho foi considerado o rigor da investigação em saúde e todos os seus aspetos éticos implícitos. As metodologias escolhidas para análise dos



resultados foram aplicadas corretamente de forma a garantir a validade dos processos de análise, inferência e modelação estatística.

2. Tuberculose e o seu Controlo

2.1 Infecção e Transmissão da Tuberculose Pulmonar

A **tuberculose** é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, e geralmente afeta os pulmões (tuberculose pulmonar), mas pode afetar o cérebro, ossos, gânglios e rins (CDC, 2010). O presente estudo apenas contempla a Tuberculose Pulmonar (TBP), a mais comum, 80% dos casos de tuberculose-doença (CDC, 2010), e também a mais perigosa, uma vez que é a única que permite o contágio da doença, tornando-a como a tuberculose foco da Saúde Pública.

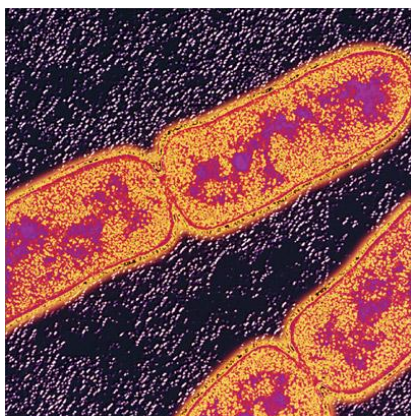


Figura 1: Morfologia do *Mycobacterium tuberculosis* (Hampton, 2004).

O *Mycobacterium tuberculosis* (que se pode observar na figura 1) também é conhecido como bacilo de Koch, pois foi Robert Koch, quem formalmente o descobriu em 1882. Esta bactéria tem morfologia bacilar ou cocobacilar e é estritamente patogénica, pertencendo à família das *Mycobacteriaceae*, da qual também fazem parte o *Mycobacterium bovis* e o *Mycobacterium africanum* (Pinto, 2004).

Durante a tuberculose pulmonar este bacilo aloja-se no pulmão, provocando a destruição do tecido pulmonar, que posteriormente é expelido, carregado de bacilos, através da tosse, fala ou espirros. Uma pessoa saudável que respire o ar de determinado ambiente, onde permaneceu outrem com tuberculose ativa, apresenta um risco elevado de infetar-se. Uma das características do *Mycobacterium tuberculosis*, é que permanece ativo em suspensão no ar por longos períodos de tempo, aumentando a probabilidade de contágio (Marques, 2007).

O risco de exposição ao bacilo da tuberculose é determinado por fatores, incluindo a incidência de casos na comunidade, a duração da infeção e o número e a natureza das interações entre a pessoa infetada e outra. O tempo em que estão no mesmo ambiente e o ambiente em si (espaços ao ar livre ou sítios fechados) são cruciais.

Assim, a probabilidade de ser infetado com o *Mycobacterium tuberculosis* depende do número de gotículas infecciosas por volume de ar (densidade de partículas infecciosas) e do tempo de exposição de um indivíduo suscetível a esse ambiente (Rieder, 2001).

A doença dissemina-se, fazendo penetrar o bacilo no organismo de outros, e, em média, uma pessoa com tuberculose infeta 10 a 15 pessoas (WHO, 2011). Apesar de esta doença ser essencialmente de transmissão por via aérea, podem existir outras formas de contaminação, caso o bacilo se desenvolva e aloje nos tecidos de outrem (Marques, 2007; Rieder, 2001).

Nem todas as pessoas em contacto com o bacilo ficam automaticamente doentes. Tendencialmente, o organismo resiste e a pessoa não adoece (90% a 95% dos casos). Após infeção, existem duas hipóteses, a primeira é aquela em que o bacilo continua alojado no corpo e persiste ao longo da vida, a designada **tuberculose latente**. Devido ao metabolismo lento deste bacilo, a pessoa, quando fragilizada por alguma outra doença, acaba por não resistir e a tuberculose manifesta-se meses ou anos após a exposição, é a designada reativação da tuberculose (Hornick, 2008). A segunda hipótese corresponde àquela em que a pessoa quando infetada com o *Mycobacterium tuberculosis* desencadeia a tuberculose-doença, devido ao alojamento e desenvolvimento do bacilo nos seus tecidos, é a designada **tuberculose ativa**. A tabela 1 apresenta de forma esquematizada uma comparação entre tuberculose ativa e tuberculose latente:

Pessoa com tuberculose latente	Pessoa com tuberculose ativa (doença)
A pessoa sente-se bem	A pessoa sente-se doente
Não há risco de contágio de outras pessoas	Pode disseminar a doença para outras pessoas
O teste cutâneo ou análise sanguínea são positivos para infeção com o <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	O teste cutâneo ou análise sanguínea são positivos para infeção com o <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
A radiografia aos pulmões é aparentemente normal e na baciloscopia o resultado é frequentemente negativo	A radiografia aos pulmões permite identificar a doença e na baciloscopia o resultado é positivo
Necessita de tratamento para a tuberculose latente, para que esta não origine uma tuberculose ativa	Necessita de tratamento

Tabela 1: Diferença entre tuberculose latente e tuberculose ativa (Adaptado de CDC, 2009).

No que concerne aos sintomas da tuberculose, a pessoa com tuberculose latente não apresenta sintomas, ao passo que a pessoa que desenvolve a tuberculose na sua forma de doença apresenta um quadro clínico que pode ser caracterizado por alguns dos seguintes: tosse ao longo de três semanas, tosse com sangue ou muco, dor no peito, fraqueza ou muito cansaço, perda de peso, falta de apetite, calafrios e febre.

Um grande problema de Saúde Pública são as novas formas da tuberculose, como a Tuberculose Multirresistente (MDR-TB) ou a Tuberculose Extensivamente Resistente (XDR-TB). No entanto, estas formas são consideradas raras a nível global (CDC, 2010).

A **tuberculose multirresistente** (MDR-TB) corresponde à tuberculose que é resistente a pelo menos dois dos melhores antituberculosos, a isoniazida e a rifampicina. Estas drogas são consideradas os fármacos de primeira linha e são utilizados para tratar os doentes com tuberculose ativa (CDC, 2010), as suas especificidades serão descritas na *secção 2.4*. O conhecimento sobre a dinâmica de transmissão da tuberculose tem crescido recentemente devido à utilização de técnicas moleculares que permitem a diferenciação entre estirpes do *Mycobacterium tuberculosis*. Uma das técnicas de genotipagem mais utilizadas é o polimorfismo de fragmento de restrição (RFLP) com base na inserção da sequência IS6110. É através deste procedimento que se tem estudado a forma de transmissão da MDR-TB e surtos de tuberculose em hospitais, lares de idosos e prisões, uma vez que estes locais são ambientes complexos ao nível da Saúde Pública (Baptista *et al.*, 2002).

Segundo a OMS, existem dois tipos de resistência: a **resistência adquirida** em doentes previamente tratados, e a **resistência primária**, detetada em casos novos (WHO, 2004). A resistência aos fármacos de primeira linha da tuberculose é apontada como uma consequência do uso inadequado dos mesmos, quer seja por um erro de prescrição, por falta de fármacos disponíveis ou por falhas na adesão à terapêutica (Frieden, 2004, citado por Alves, 2008). De forma simplista, a resistência aos fármacos que compõem o tratamento da tuberculose, desenvolve-se quando um doente os toma de forma irregular. Como os bacilos não são expostos à dose exata do fármaco,

vão sendo selecionados biologicamente, ficando apenas os resistentes. Ao fim de algum tempo, todos os bacilos são resistentes ao fármaco (Marques, 2007). Consequentemente, a pessoa que for infetada por quem já desenvolveu tuberculose multirresistente, vai ser infetada com esse tipo de bacilo. É um processo cíclico. Atualmente, um número considerável de bacilos de Koch são resistentes à rifampicina, um dos fármacos mais eficazes e mais utilizados no tratamento da tuberculose.

Outro acontecimento que preocupa a Saúde Pública é o facto da tuberculose multirresistente ter evoluído para um outro tipo de tuberculose, a extensivamente resistente.

A **tuberculose extensivamente resistente** (XDR-TB) é um tipo relativamente raro de tuberculose multirresistente, sendo definida como a tuberculose resistente à isoniazida e à rifampicina, mais resistente a qualquer fluoroquinolona e a pelo menos um dos três fármacos injetáveis de segunda linha (a amicacina, a canamicina ou a capreomicina). Ou seja, os doentes não têm a hipótese de ser tratados com os fármacos de primeira e de segunda linha, ficando com as opções terapêuticas reduzidas aos fármacos menos eficazes (CDC, 2010).

2.2 Tuberculose a nível global

A tuberculose afeta principalmente adultos na sua idade mais ativa (25-44) e cerca de dois terços dos casos estimam-se ocorrer entre pessoas dos 15 aos 59 anos de idade (WHO, 2011). Esta doença é mais comum entre os homens do que entre as mulheres, mas mesmo assim, é a terceira maior causa de morte nas mulheres entre os 15 e os 44 anos (WHO, 2010). Em 1993, a OMS confrontada com o crescente número de casos de tuberculose, considerou esta doença como uma emergência global. Esta declaração foi proferida com base nos milhões de pessoas infetadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, nove milhões de novos casos anuais, 14 milhões de casos prevalentes e cerca de dois milhões de mortes por ano (WHO, 2010). Entre 1993 e 1996, houve um

aumento de 13% nos casos de tuberculose notificados, a nível mundial e, desde 1995, 46 milhões de pessoas de todo o mundo foram tratadas com sucesso, salvando-se 6,8 milhões de vidas (WHO, 2010; WHO, 2011).

A taxa de incidência global, entre 2004 e 2009, desceu de 142 para 137 casos por 100 000 habitantes, ou seja, em cinco anos, houve menos cinco casos por 100 000 habitantes. Já em 2010, esta taxa foi de 128 casos por 100 000 habitantes, o que revela que a taxa está a descer, mas muito lentamente (WHO, 2010). A taxa de mortalidade global por tuberculose também desceu, 35% desde 1990. No entanto, em 2009, 1,7 milhões de pessoas morreram da doença, incluindo 380 mil com VIH (equivalente a 4.700 mortes por dia), o número de novos casos de tuberculose foi de 9,4 milhões de pessoas, ou seja, 139 casos por cada 100 mil pessoas, incluindo 1,1 milhão com VIH (WHO, 2010). No ano seguinte, 2010, foram notificados 8.8 milhões de novos casos e 1.4 milhões de pessoas morreram com TB, incluindo 350 mil pessoas com VIH (WHO, 2011). A figura 2 ilustra estes dados.

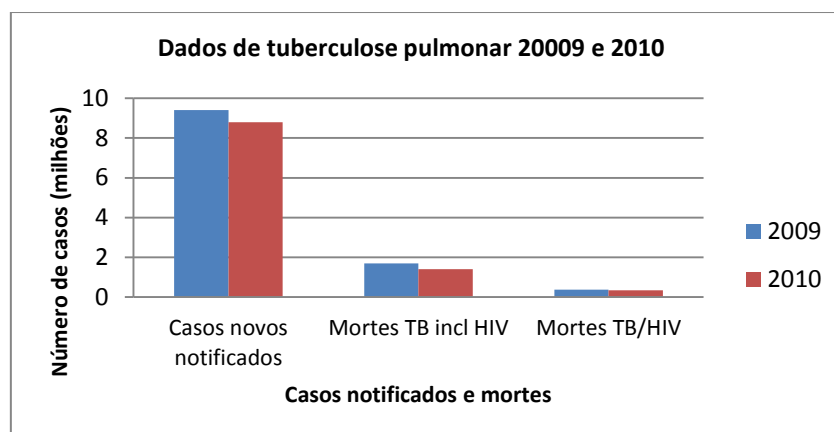


Figura 2: Número de casos novos notificados, mortes por TB incluindo VIH e mortes por coinfeção TB/VIH.

Em duas décadas (1990-2010) a taxa de mortalidade de tuberculose diminuiu 80%, passou de 216 000 mortes para 55 000 (WHO, 2011). A maioria destas mortes ocorreu na Ásia (50%) e na África (30%). Em alguns países destes continentes a incidência chega a atingir 1 000 casos por 100 000 habitantes (Portugal, Ministério da Saúde).

DGS, 2010). Para uma melhor perceção da doença a nível global, a figura 3 apresenta a incidência da tuberculose pulmonar, em 2010.

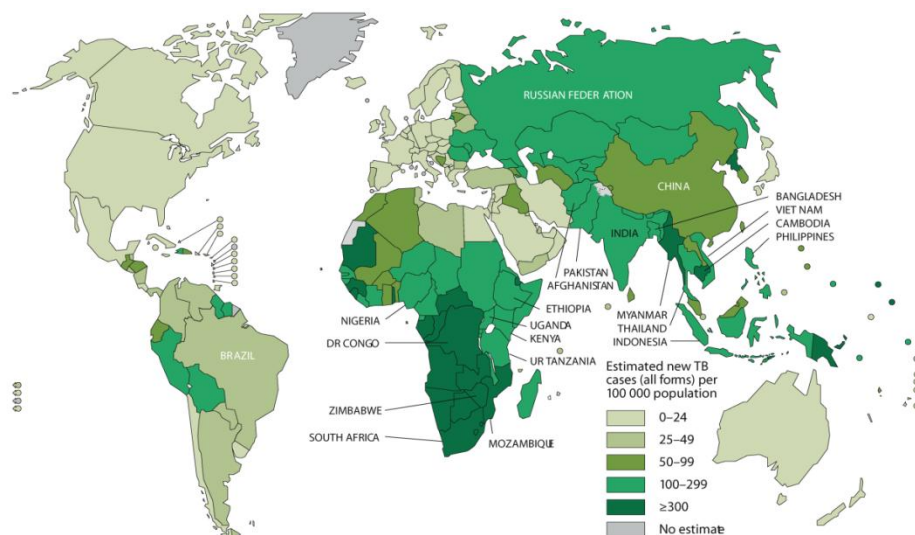


Figura 3: Estimativa da incidência global da TB em 2010 (WHO Global Tuberculosis Control, 2011).

A tuberculose multirresistente tem sido alvo de alguma preocupação a nível mundial, e é apontada como uma das causas de ineficácia de alguns programas de controlo da tuberculose nos países desenvolvidos. Recentemente têm sido realizados vários estudos sobre a tuberculose multirresistente com enfoque nas variações das taxas de prevalência e perfis regionais. (Matos *et al.*, 2007). A *International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases* (IUATLD) conjuntamente com a OMS, publicaram em 2004 um relatório que afirma que o total de prevalência mundial da tuberculose multirresistente varia entre 0% (em Andorra, Islândia e Malta) e 63,9% (Usbequistão), com uma mediana de 10,4 (WHO, 2004). Em todas as regiões estudadas a nível global, a prevalência da resistência adquirida é maior do que a prevalência da resistência primária, sendo que o tamanho dessa resistência varia entre as regiões (Rodrigues, *et al.*, 2006). Estas taxas poderão indicar a efetividade dos regimes terapêuticos (Frieden, 2004, citado por Alves, 2008).

Estima-se que a tuberculose multirresistente atinja 440 mil pessoas por ano, sendo que destas, menos de 10% são diagnosticadas, e muito menos são tratadas

devidamente, morrendo 150 mil pessoas por ano devido a esta forma da doença (Portugal, Ministério da Saúde. DGS, 2010). Em 2010, dos 8,8 milhões de casos novos estimados, 650 mil são de tuberculose multirresistente (WHO, 2011). A figura 4 ilustra o panorama global da proporção de casos de tuberculose multirresistente em casos novos entre 1994 e 2010, enquanto a figura 5 apresenta a proporção de tuberculose multirresistente em casos previamente tratados, a nível global, entre 1994 e 2010.



Figura 4: Proporção de MDR-TB em casos novos, a nível global entre 1994 e 2010. (WHO Global Tuberculosis Control, 2011).



Figura 5: Proporção de casos com MDR-TB em doentes previamente tratados (WHO Global Tuberculosis Control, 2011).

2.3 Tuberculose em Portugal

Em Portugal, a luta contra a tuberculose começou a organizar-se nos finais do século XIX. Ao longo da segunda metade desse século, a industrialização das cidades fez aumentar as comunidades urbanas com situações sanitárias catastróficas. Durante

esse período houve epidemias de cólera e de peste bubónica que ultrapassaram em larga escala a tuberculose (Marques, 2007). Contudo, na passagem do século XIX para o século XX, houve uma preocupação acrescida com a pessoa e a sua doença. Nessa altura a tuberculose voltou a estar no foco, uma vez que dependia essencialmente da falta de condições sanitárias da população, que só melhoraram com o avançar do século e com o Estado Novo. Ainda assim, a verdade é que os avanços só foram notórios no final da década de 40, com o aparecimento dos fármacos indicados para tratar a doença. Na década de 70, com a desorganização do país durante o fim do Estado Novo e a implementação da República, o controlo da tuberculose, que vinha a evoluir favoravelmente, foi prejudicado. E, nos anos 80, com a integração da tuberculose no Sistema Nacional de Saúde (SNS) aboliram-se os sanatórios, mas a falta de uma estratégia consolidada de luta contra a tuberculose comprometeu mais uma vez a evolução do combate à doença (Marques, 2007).

Em termos globais, Portugal apresenta uma taxa de incidência da Tuberculose de nível médio-baixo, no entanto Portugal e Espanha têm níveis de incidência menos favoráveis do que os vizinhos europeus (OPSS, Relatório da primavera, 2009). Em 2004, Portugal apresentava um padrão de distribuição dos casos de tuberculose, por sexo e idade, com uma incidência maior nos jovens adultos, predominando o sexo masculino e uma idade média de diagnóstico de 40 anos (Briz *et al.*, 2009). A maior prevalência de tuberculose pulmonar nos jovens adultos é uma das características de endemia, há dez anos Portugal apresentava uma distribuição de idades típica de um país de alto nível endémico, justamente pelo pico máximo ocorrer nos jovens adultos. A endemia tem vindo a diminuir lentamente, apesar destas posições favoráveis, esperava-se uma evolução da situação mais rápida, sobretudo devido ao Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT). Portugal tem um dos melhores valores da Europa no que respeita à taxa de deteção e de cura, com 91% e 87% respetivamente, ultrapassando a referência da OMS de 70% e 85% (Estratégia DOTS) (Briz *et al.*, 2009; Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a).

Do total de casos notificados em 2006, 3 092, 74% foram de doença pulmonar e mais de metade foram submetidos a exame direto da expectoração que confirmou que eram bacilíferos (Luelmo, 2004; Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2007; Rieder, 1999, citados por Briz *et al.*, 2009). Em 2007, Portugal contribuiu com 2 916 para os 9 milhões de casos novos de tuberculose, estimados no mundo, correspondendo a uma taxa de incidência notificada de 25,7 por 100 000 habitantes (Briz *et al.*, 2009). Já no ano de 2010, o total de casos notificados por tuberculose pulmonar, em Portugal Continental e Ilhas, foi de 2 626, ou seja, 24,7 por 100 000 habitantes. Deste total 188 casos (1,8 por 100 000) correspondem a recaídas (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a). Os dados preliminares referentes ao ano de 2011, mencionam que em Portugal foram notificados 2 388 casos, dos quais 2 231 são casos novos, sendo que a taxa de incidência desceu para 21 casos por 100 000 habitantes. Assim, estes dados revelam que o controlo da tuberculose está a provocar alterações em Portugal uma vez que atualmente, os casos novos notificados aparecem concentrados no grupo etário entre os 45 e os 54 anos (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2012).

Recentemente, foram realizados alguns estudos com o objetivo de caracterizar as taxas de incidência de tuberculose notificada em Portugal e concluiu-se a “existência de acentuada heterogeneidade geográfica da incidência, com aglomeração espaço-temporal significativa” (Nunes, 2002; Nunes *et al.*, 2008; Couceiro *et al.*, 2011).

Como é observável na figura 6, em 2006, o distrito com maior incidência era o do Porto, seguindo-se o de Lisboa, o de Viana do Castelo e o de Setúbal. Para comparação, a figura 7, ilustra a incidência da tuberculose por distritos em 2010. Pode-se observar que o distrito com maior incidência era o de Lisboa, seguido do Porto, o de Faro e o de Setúbal. De uma forma geral, a incidência diminuiu em todos os distritos exceto nos distritos de Vila Real e Évora, em que a incidência aumentou 2,4 e 1,9 por 100 000 habitantes, respetivamente.

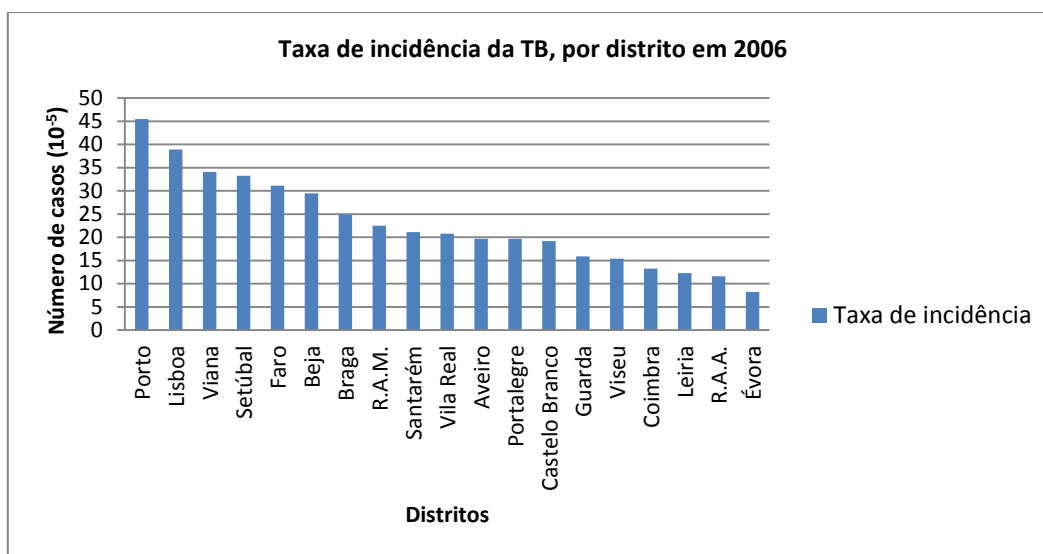


Figura 6: Taxas de incidência da TB por 100 000 habitantes, por distritos e regiões autónomas de Portugal em 2006 (Adaptado de Nunes *et al.*, 2008).

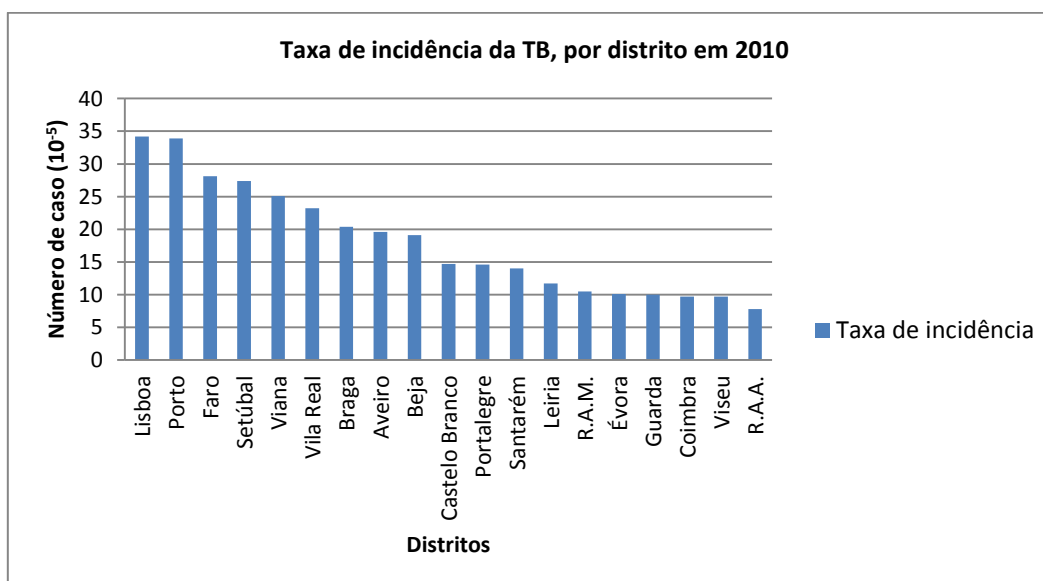


Figura 7: Taxas de incidência da TB por 100 000 habitantes, por distritos e regiões autónomas de Portugal em 2010 (Adaptado de Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011).

Com o objetivo de identificar os fatores de risco com maior incidência, por área geográfica em Portugal, com dados entre 2004 e 2006 Couceiro *et al.*, (2011) mostram, mais uma vez, que os distritos de maior incidência de tuberculose pulmonar são as áreas metropolitanas de Lisboa e Porto. A tabela 2 apresenta os municípios de maior e menor incidência dos fatores de risco de desenvolvimento da tuberculose.

Municípios		Fatores de risco			
		VIH/SIDA	Habitações superlotadas	Desemprego	Imigrantes
Porto		87,4(10 ⁻⁵)	20,8(10 ⁻⁵)		
Lisboa	Amadora	55,5(10 ⁻⁵)	26,1(10 ⁻⁵)		69,2(10 ⁻⁵)
	Loures				65,5(10 ⁻⁵)
Vila de Rei			5,2(10 ⁻⁵)		
Rodão			4,6(10 ⁻⁵)		
Beja				20,5(10 ⁻⁵)	
Castanheira de Pêra				15,5(10 ⁻⁵)	
Serpa				14,3(10 ⁻⁵)	
Pinhel				2,1(10 ⁻⁵)	
Oleiro				2(10 ⁻⁵)	
Batalha				1,9(10 ⁻⁵)	

Tabela 2: Resumo das áreas geográficas com maior e menor incidência de fatores de risco da tuberculose 2004 e 2006 (Adaptado de Couceiro *et al.*, 2011).

Entre 2004 e 2006, a área Metropolitana do Porto apresentava um risco relativo de tuberculose de 1,8 por 100 000 habitantes e a área Metropolitana de Lisboa de 1,6 por 100 000 habitantes, em relação às áreas não críticas de incidência da tuberculose. Pela análise espaço-temporal de *clustering*, com dados relativos a 2000 e 2009, estas são as áreas de maior risco para o desenvolvimento da tuberculose, do VIH e da coinfeção TB/VIH, estando situadas nos distritos de Lisboa e Porto, respetivamente (Nunes *et al.*, 2011).

No que concerne à tuberculose multirresistente primária, esta parece estável em Portugal. Em 2009, dos casos notificados, apenas 1,5% apresentavam este tipo (valor muito próximo da taxa global que se situa nos 1,6%). Desta percentagem, 34% dos casos manifestavam a tuberculose extensivamente resistente (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a). Após 2008, ano da criação do Centro de Referência para Tuberculose Multirresistente, o número de novos casos começou a diminuir lentamente. Já em dezembro de 2010, a prevalência de tuberculose multirresistente era de 53 casos, 32% dos quais de tuberculose extensivamente resistente, sendo que mais de dois terços vivem na região de Lisboa e Vale do Tejo (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a). O facto de existirem alguns casos de tuberculose extensivamente resistente torna Portugal num dos países de alerta, com uma vigilância especial aos

distritos de maior incidência, sendo Lisboa o mais afetado seguindo-se Setúbal (Briz *et al.*, 2009).

A atual crise económica que o país atravessa e o impacto social derivado, como o aumento da taxa de desemprego, a assimétrica distribuição da riqueza, o stress e a deterioração das condições de vida, podem afetar a Saúde Pública da população reduzindo as defesas naturais contra doenças e diminuindo a estabilidade das pessoas (Couceiro *et al.*, 2011). Este contexto socioeconómico que se degrada em Portugal sugere uma série de eventos em saúde e a proliferação da tuberculose é mais uma vez uma preocupação.

2.4 Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose

Os sintomas da tuberculose são semelhantes aos sintomas de várias outras doenças, como uma simples gripe (*secção 2.1*), o que torna o seu diagnóstico complexo. A radiografia ao tórax é um exame considerado padrão no diagnóstico da tuberculose pulmonar, bem como as amostras de expectoração para verificar a existência do *Mycobacterium tuberculosis*. Quando é necessário confirmar o diagnóstico é, ainda, realizada uma broncofibroscopia, na qual se pode colher tecido lesado a fim de ser analisado e, na confirmação da presença dos bacilos, estes são testados para se proceder à escolha dos fármacos antituberculosos mais indicados ao caso (GAT, 2011). Na verificação do diagnóstico, a pessoa está infetada com tuberculose e pode infetar outros. Na existência de dúvidas se uma pessoa tem tuberculose latente existem dois testes particularmente utilizados. Um é o teste designado por Teste Cutâneo de Mantoux ou de Tuberculina, e o outro é o chamado *Interferon Gamma Release Assays* (IGRAs), mais recente e eficaz (GAT, 2011).



Figura 8: Radiografia ao torácico após realização do primeiro ciclo de tratamento para a tuberculose, revelando importante melhora (Silva *et al.*, 2010).

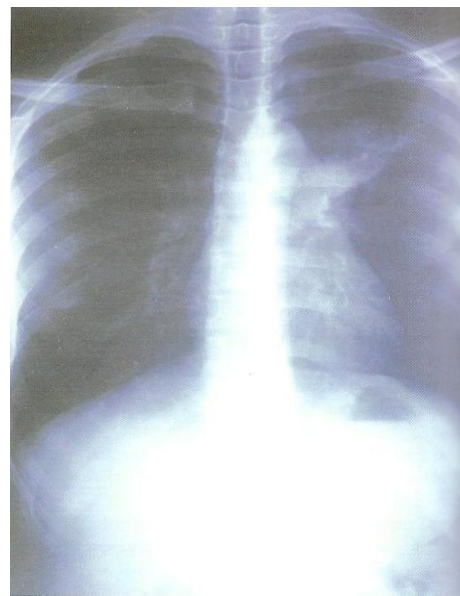


Figura 9: Radiografia ao torácico de uma pessoa com tuberculose pulmonar extensa (Marrques, 2007)

Após a confirmação do diagnóstico deve iniciar-se rapidamente o tratamento adequado. Os casos notificados pelo Departamento de Saúde de Victoria, Austrália, entre 1 de janeiro de 1991 e 31 de dezembro de 1993, tinham uma demora média de três dias para o início do tratamento após o resultado positivo de tuberculose pela baciloscopia. Em Portugal, em 2002 a duração do período de espera pelo início do tratamento, após a primeira consulta, e a duração da própria terapêutica, apresentava como resultados uma mediana de 11 dias (1-41 dias) entre o início do tratamento e a primeira consulta, tendo a duração da terapêutica uma mediana de 9,1 meses (6,5 e 9,3 meses) (Briz *et al.*, 2009).

Segundo a OMS, os objetivos do tratamento da tuberculose são curar o doente e restaurar a sua qualidade de vida e produtividade, evitar a morte por tuberculose ativa, prevenir a recaída da doença, reduzir a transmissão da tuberculose e impedir o desenvolvimento e a transmissão da resistência aos fármacos (WHO, 2010b). O tratamento da tuberculose consiste na combinação de diferentes fármacos para evitar a aquisição de resistência. Apesar destas precauções, a resistência continua a emergir devido ao longo período dos tratamentos e à utilização inadequada de antibióticos.

Especificamente no caso da tuberculose, a resistência aos fármacos tem aumentado devido às falhas de tratamento, aos longos períodos de tratamento e sobretudo devido ao tempo entre o diagnóstico da doença e a obtenção dos resultados dos testes de sensibilidade (Rodrigues *et al.*, 2006). Os testes de sensibilidade identificam se os bacilos da tuberculose são ou não multirresistentes e a que fármacos. As restrições às avaliações de sensibilidade aos antituberculosos são devidas a vários fatores que podem interferir originando uma resposta clínica diferente, como os relacionados com o hospedeiro ou com o fármaco. Outro fator a não descurar são as más interpretações do teste, a eliminação isolada de bacilos pode ser aparentemente uma melhoria transmitida pelas baciloscopias. No entanto, estes testes são muito úteis para um diagnóstico diferencial. (Chatkin e Chaieb, 1982).

Como já foi referido os dois fármacos de primeira linha de tratamento são a isoniazida (H) e a rifampicina (R), sendo também utilizados a pirazinamida (Z), a estreptomicina (S) e o etambutol (E). Estes fármacos são combinados de forma a potencializar a ação contra o *Mycobacterium tuberculosis* e a prevenir o desenvolvimento de resistência aos mesmos, mais provável de ocorrer com a terapia de um só fármaco. De acordo com a dose fixa de combinação de fármacos antituberculosos, as doses administradas ao doente são consoante o seu peso, existindo doses máximas que poderão originar toxicidade. A criação da *fixed-dose combination of antituberculosis drugs* trouxe um conjunto de vantagens, tais como, o facto dos erros de prescrição serem suscetíveis a diminuir, uma vez que as recomendações de dosagem são mais simples e o ajuste das doses com o peso das pessoas também foi um processo facilitado; e, o número de comprimidos a tomar por dia é menor, o que pode incentivar a adesão do doente à terapêutica. Apesar destes benefícios ecológicos da dose fixa de combinação de fármacos antituberculosos, ainda não há evidência direta de maior adesão dos doentes (WHO, 2010b).

A isoniazida (H) é um fármaco altamente bactericida para os bacilos de replicação, sendo absorvido rapidamente difundindo-se em todos os tecidos e fluidos do corpo. A

isoniazida é normalmente administrada via oral, na forma de comprimidos, mas em casos de doença grave pode ser administrada por via intramuscular ou intravenosa, e é excretada na urina dentro de 24 horas. As contraindicações são a existência de doença hepática e a hipersensibilidade. Em doentes adultos as doses não devem ultrapassar os 5mg/kg (300mg no máximo), quando o tratamento é realizado diariamente; no tratamento realizado três vezes por semana as doses não devem ultrapassar os 8-12mg/kg (900mg no máximo). De realçar que, a isoniazida inibe o metabolismo de outros fármacos, podendo aumentar a toxicidade, como por exemplo, das benzodiazepinas, valproato, paracetamol (WHO, 2010b).

A rifampicina (R) é um antibiótico macrocíclico complexo que inibe a síntese do ácido ribonucleico, numa ampla gama de agente patogénicos microbianos. Este fármaco é lipossolúvel e tem uma ação bactericida e esterilizante contra o bacilo da tuberculose. Após a administração oral é rapidamente absorvido nos fluidos e células do corpo, devido a este facto, este fármaco deve ser administrado em combinação com outros e preferencialmente 30 minutos antes das refeições (a absorção é diminuída pelos alimentos). A rifampicina deve ser administrada aos novos casos de tuberculose pulmonar durante seis meses, sendo o tratamento 2HRZE/4HR (dois meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol; quatro meses com isoniazida e rifampicina). As contraindicações, tal como na isoniazida são a existência de doença hepática e a hipersensibilidade. A dose recomendada para adultos é de 10mg/kg, quer o tratamento se realize diariamente ou três vezes por semana (WHO, 2010b).

A pirazinamida (Z) é um sintético bactericida fraco contra o *Mycobacterium tuberculosis*, mas com uma atividade esterilizante forte, particularmente ao nível do ambiente intracelular e em áreas de inflamação aguda, é altamente eficaz durante os dois primeiros meses de tratamento, enquanto as alterações inflamatórias agudas persistem. Este fármaco é administrado por via oral e absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo metabolizado principalmente no fígado e excretado pela urina.

As doses para adultos são de 25mg/kg se o tratamento é diário ou de 35mg/kg se o tratamento é trissemanal (WHO, 2010b).

Estreptomicina (S) é um antibiótico aminoglicosídeo utilizado no tratamento da tuberculose e das infeções Gram-negativas. Após administração por via intramuscular, difunde-se rapidamente para as componentes extracelulares da maioria dos tecidos e atinge concentrações bactericidas particularmente em cavidades tuberculosas. Esta é excretada inalterada na urina. As doses de estreptomicina para doentes adultos são de 15mg/kg se o tratamento for diariamente e duas ou três vezes por semana (WHO, 2010b).

O etambutol (E) é ativo contra o *Mycobacterium tuberculosis*, e é usado em combinação com outros fármacos antituberculosos para atrasar o aparecimento de estirpes resistentes. Este fármaco é absorvido pelo trato gastrointestinal e excretado pela urina e fezes. É administrado oralmente e nos adultos as doses não devem exceder os 15mg/kg por tratamento diário ou 30mg/kg para tratamentos realizados três vezes por semana (WHO, 2010b)

Para o tratamento da tuberculose existem *guidelines* elaboradas pela OMS que devem ser seguidas por profissionais de saúde e pelos próprios doentes. As mais recentes datam de 2010 e foram revistas tendo em conta o contexto atual global da doença.

Os novos casos de tuberculose pulmonar, sem coinfeção por VIH, devem receber a primeira fase do tratamento diariamente, sempre que possível. Após esta fase de tratamento diário intensivo deveram realizar o tratamento 2HRZE/4HR, três vezes por semana, sendo todas as doses monitorizadas e o doente não estando próximo de focos de infeção por VIH (WHO, 2010b).

Os doentes previamente tratados por tuberculose são normalmente um caso problemático. Vários estudos foram elaborados a fim de se definir quais os tratamentos a seguir. Quando comparada a alternativa de prestação de um regime de tuberculose multirresistente a todos os doentes previamente tratados os riscos

(custos, toxicidade e desenvolvimento de resistência aos fármacos) superam os benefícios. Assim, a OMS recomenda que devem ser realizados testes de sensibilidade aos fármacos (principalmente à isoniazida e à rifampicina) e testes de culturas em todos os doentes previamente tratados por tuberculose. No caso dos resultados dos testes serem rápidos, que permitiriam uma melhor gestão do processo clínico individual, estes devem ser considerados na escolha do próximo tratamento a seguir. Nos casos em que tal não seja possível, o tratamento empírico deve ser iniciado, respeitando os seguintes indicadores: doentes com tuberculose em que o primeiro tratamento falhou ou doentes que pertençam a grupos de alta probabilidade de tuberculose multirresistente devem iniciar um tratamento de tuberculose multirresistentes; por outro lado, doentes que tenham uma recidiva do primeiro curso de tratamentos devem receber o esquema de (re)tratamento de primeira linha (2HRZES/1HRZE/5HRE). Entretanto, cada país e região deve utilizar o seu programa nacional de luta contra a tuberculose para obter informação sobre dados específicos de doentes com recaídas e/ou com tuberculose multirresistente. (WHO, 2010b).

O tratamento dos doentes com VIH é de elevada importância, uma vez que estes são mais suscetíveis à doença e aos efeitos tóxicos dos antibióticos usados, tornando a sua absorção fraca. A administração conjunta de inibidores da protease (antivirais) e rifampicina é antagónica. Assim, no caso das pessoas com VIH positivo, a WHO, recomenda com elevado nível de evidência que, quer os VIH positivos, quer os casos de tuberculose ativa que frequentem sítios com elevada prevalência destas doenças (ex: Hospitais), devem receber diariamente o tratamento para a tuberculose, pelo menos durante a fase intensiva da doença. Na fase seguinte, o ideal seria os mesmos doentes receberem também o tratamento diário, com diminuição de doses, no caso de não ser possível realizar o tratamento diário, três vezes por semana já é considerado aceitável. É ainda recomendado que os doentes com tuberculose que vivem com pessoas com VIH positivo recebam a mesma duração do tratamento dos doentes com tuberculose e VIH negativo (WHO, 2010b).

O tratamento, propriamente dito, pode ser realizado em ambulatório, uma vez que consiste na toma diária de quatro fármacos em comprimidos (combinados dos fármacos anteriormente descritos), logo pela manhã, durante dois meses, e dois comprimidos durante quatro meses, perfazendo um total de seis meses. Em Portugal, de acordo com indicações da OMS e da Direção-Geral de Saúde (DGS), os doentes devem descolar-se aos Centros de Diagnóstico Pneumológico para tomar a terapêutica. Esta medida enquadra-se como uma medida de prevenção em Saúde Pública, por forma a diminuir as falhas terapêuticas e o abandono dos tratamentos, cujas consequências já estão especificadas, além de que, se o tratamento decorrer com a toma regular dos fármacos a eficácia é próxima de 100% (Marques, 2007).

O tratamento dos casos de tuberculose pulmonar e o sucesso terapêutico são cruciais, uma vez que os doentes, no caso de continuarem infetantes, contagiam outras pessoas e os seus bacilos ganham a capacidade de adquirir resistência aos fármacos.

A tabela 3 ilustra o sucesso terapêutico, com a população dividida por fatores de risco, em 2005.

Grupo e risco	Taxa de sucesso terapêutico
Sem fatores de risco	93%
Imigrantes	76%
Toxicodependentes	65%
VIH positivo	63%
Sem abrigo	56%
MDR-TB (coorte 2003-4)	44%
XDR-TB (coorte 2003-4)	19%

Tabela 3: Sucesso terapêutico, consoante os grupos de risco. (Adaptado de Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2008; citado por Briz *et al.*, 2009).

2.5 Fatores de risco

Martins (2008) cita Montalvão Machado, (s.d.) e Simões (1989) “a concentração dos seres humanos, muitas vezes em bairros e casas sobrelotadas; a viciação do ar pelos dejetos e detritos de todas as naturezas; o fumo, o carvão, o pé e os gases dos

estabelecimentos fabris e do tráfego corrente; a liberdade de usos e costumes fora do olhar dos vizinhos e conhecidos; a frequência com que são ingeridos alimentos alterados ou falsificados, tudo concorre para que o bacilo de Koch encontre um pasto mais fácil”

Já há muito que se sabe que existe um conjunto de vários fatores que alteram a resposta individual à infeção da tuberculose, favorecendo o seu desenvolvimento (Alcaide *et al.*, 1996) – são os denominados **fatores de risco**. Estes são uma preocupação da Saúde Pública, que pretende identificá-los, para que possa atuar sobre os mesmos. A seguinte figura apresenta a importância dos fatores de risco em todo o processo da infeção e posterior doença de tuberculose.

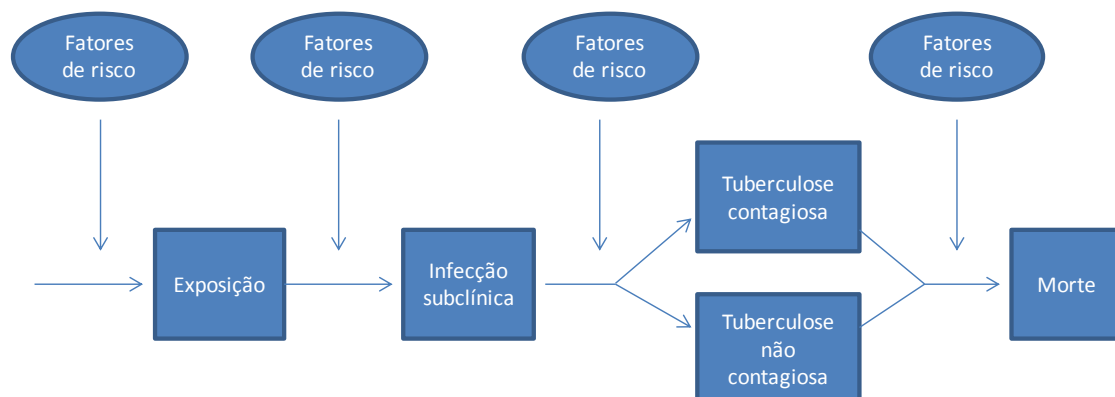


Figura 10: Modelo epidemiológica da tuberculose (Adaptado de Rieder, 2001).

Rieder (2001), afirma que a infeção com *Mycobacterium tuberculosis* é condição necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento da doença, existindo fatores que contribuem e/ou facilitam o desenvolvimento da doença. Sendo eles:

- Fatores relacionados com o hospedeiro (idade, sexo, toxicodependência, tabagismo, álcool, má nutrição, infeção por HIV e stress psicossocial);
- Fatores relacionados com o agente infeccioso (dose, virulência da estirpe);
- Fatores ambientais (condições de habitação e trabalho).

Além dos fatores referidos por Rieder (2001), Pinto (2004) relembra a importância de outros grupos de risco como sejam os idosos, imigrantes e grupos desfavorecidos ou

marginalizados. Por outro lado, o *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) divide as pessoas com alto risco de desenvolver tuberculose em dois grupos. O grupo das pessoas que foram recentemente infetadas com o *Mycobacterium tuberculosis* e o grupo com condições saudáveis que a determinado momento estão enfraquecidas (CDC, 2011).

O Observatório Português dos Sistemas de Saúde (OPSS) afirma, que no caso concreto de Portugal existem ameaças externas difíceis de controlar, como a imigração de países com níveis de prevalência mais elevados, como os da África Subsaariana (13,6% dos casos notificados são estrangeiros), a infeção pelo VIH (14% dos casos), a toxicod dependência (13% dos casos) e a pobreza (OPSS, Relatório da primavera, 2009).

2.5.1 Fatores relacionados com o hospedeiro

A idade é um fator que tem diferentes níveis de incidência, seja criança, adulto ou idoso. Como é sabido, as crianças e idosos, são dois grupos particularmente vulneráveis quando se trata de infeção e transmissão, por serem aqueles que eventualmente estão mais fragilizados. O aumento da incidência da doença com o avançar da idade pode ser explicado pelo aumento cumulativo da prevalência da infeção de tuberculose. Acima dos 65 anos, os casos de tuberculose resultam sobretudo da reativação da infeção, como a pulmonar, residuais a infeções antigas que se mantiveram latentes. Enquanto, que os jovens adultos são mais propensos à evolução para a doença de tuberculose pulmonar rapidamente após a infeção pelo bacilo de Koch (Briz *et al.*, 2009; Rieder, 2001).

Também existem diferenças na incidência da tuberculose entre os sexos, feminino e masculino. Estudos em Porto Rico e na Dinamarca apresentam uma maior percentagem de mulheres infetadas, como já foi referido, a tuberculose é a terceira causa de morte neste sexo (Rieder, 2001). No entanto, a nível global, segundo a OMS esta doença afeta mais o sexo masculino (WHO, 2010).

O alcoolismo é um fator que aparece relatado em associação com a tuberculose nalguns trabalhos (Pornik *et al.*, 2001; Rajeswari *et al.*, 2002; Kiwuwa *et al.*, 2005; Golub *et al.*, 2006; Storla *et al.*, 2008). No entanto, em termos epidemiológicos os resultados não permitem estabelecer uma relação significativa (Rieder, 2001). Mas, existem indícios de que o álcool em excesso está associado ao tabagismo e a ambientes sociais desfavorecidos. Ou seja, é o conjunto de estilos de vida não saudáveis que potenciam o desenvolvimento da tuberculose-doença, como se pode observar na figura 10.

Um estudo de caso-controlo desenvolvido por Alcaide *et al.* (1996) acerca do risco do consumo de tabaco no desenvolvimento da tuberculose em jovens adultos, demonstra que existe relação entre o consumo de tabaco e o desenvolvimento de tuberculose, em pessoas que estão ou estiveram em contacto com pessoas recentemente infetadas pelo bacilo de Koch. Além do mais, os resultados do estudo também apresentam um valor de risco (*odds ratio*) mais elevado para os fumadores ativos de 3,6 (IC a 95%: 1,4-9,5), do que para os fumadores passivos de 2,7 (IC a 95%: 1,0-7,2).

A má-nutrição afeta o desempenho e o desenvolvimento de todos os diferentes sistemas do corpo humano, sendo o sistema imunitário um deles. A infeção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é uma infeção oportunista, em que uma pessoa mal nutrida tem maior probabilidade de se infetar e desenvolver a doença (Rieder, 2001). Na Primeira e Segunda Guerras Mundiais, com a escassez de alimentos houve um aumento das taxas de mortalidade por tuberculose.

A *diabetes mellitus* tem sido identificada em vários trabalhos como um fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose, mas ainda são escassos os estudos para se poder afirmar com certeza alguma relação (Menezes *et al.*, 1998).

Um importante fator de risco para a tuberculose multirresistente adquirida é o número de tratamentos anteriores (Barroso *et al.*, 2003), com está bem descrito na secção anterior.

No que respeita à tuberculose na população imigrante, em 2010, foram notificados 397 casos novos e de retratamentos (16% do total e menos 17 casos que o ano anterior) em Portugal (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a). Mesmo assim, é uma das percentagens mais baixas da União Europeia (UE), que tem no seu conjunto 23,6% (sendo em 9 países mais de 50% e em 4 mais de 80%) (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2010). No nosso país, 60% dos casos estrangeiros têm origem na África Subsaariana, a imigração é predominantemente proveniente de Angola (23% dos casos estrangeiros), seguidos pela Guiné-Bissau (17%), Cabo Verde (13%), Brasil (12%) e Moçambique (9%). Estima-se que a taxa de incidência de tuberculose nestes imigrantes, em 2010, foi 87/100 000, o que quer dizer que têm 3 vezes mais probabilidade de contrair tuberculose do que a população geral (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a). No entanto, esta taxa diminuiu, uma vez que, no ano de 2009 era de 94/100 000 habitantes. Em relação a esse ano (2009), a percentagem de imigrantes da UE aumentou 1,2% e em Portugal passou dos 15 para 16%. (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2010; Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011). Não se pode descurar a influência dos imigrantes ilegais que também estão presentes no ciclo de contágio e não estão contemplados nos dados.

O VIH/SIDA surge como principal fator de risco para o ressurgimento da tuberculose (Bayr e Dupuis, 1995, citados por Martins, 2008). As pessoas infetadas com VIH são mais propensas para desenvolver outras doenças do que as pessoas saudáveis. A tuberculose é uma dessas doenças oportunistas. O que significa que um indivíduo com VIH positivo e tuberculose latente tem mais hipóteses de desenvolver tuberculose ativa do que outro. Estima-se que uma pessoa infetada com VIH tem 21-34 vezes mais probabilidade de desenvolver tuberculose do que uma pessoa saudável (WHO, 2005). Entre as pessoas com infeção latente, o VIH é o maior fator de risco para a progressão para tuberculose ativa. A infeção por VIH pode alterar a epidemiologia da tuberculose de três formas:

- Reativação endógena de uma infeção prévia pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pessoas que se infetam pelo VIH posteriormente;
- Progressão para tuberculose em pessoas com infeção prévia pelo VIH;
- Transmissão do bacilo da tuberculose à população geral por doentes que adquiram a tuberculose devido à infeção pelo VIH (Rieder, 2001).

A tuberculose é, muitas vezes, a doença sinalizadora da infeção por VIH, aumentando o risco de contágio de tuberculose entre os infetados com VIH, em virtude do contexto social e de convívio em que se inserem (Rieder, 1999, citado por Briz *et al.*, 2009)

Estimava-se que em 2002 existiam 42 milhões de pessoas no mundo com VIH/SIDA. A maioria destas pessoas, 28.5 milhões, viviam na África Subsaariana (68%) e 6 milhões de pessoas viviam no Sul e Sudeste da Ásia (14%). No mesmo ano, as estimativas para casos novos foram de 5 milhões, e estima-se que morreram 3,1 milhões de adultos e crianças devido ao VIH/SIDA (Rieder, 2001). Na África subsaariana a associação entre tuberculose e VIH é muito alta, no entanto só 22% dos casos de tuberculose têm acesso ao teste de diagnóstico do VIH. Apesar deste cenário, quer o programa de controlo da tuberculose, quer o do VIH/SIDA têm surtido benefícios, principalmente com a implementação de rastreios de tuberculose e programas de profilaxia com isoniazida nas populações com elevado número de pessoas infetadas com VIH (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a).

Globalmente, um em cada 10, dos quase nove milhões de pessoas que desenvolvem tuberculose todos os anos são VIH positivos. Em 2010, os novos casos de tuberculose, entre as pessoas infetadas com VIH, foram o equivalente a 1.1 milhões de pessoas (WHO, 2011).

No ano de 2010, a nível mundial, havia a estimativa de 35 mil de mortes (média entre 32-39 mil) de pessoas por tuberculose entre as pessoas com VIH positivo (WHO, 2011). Em Portugal, no mesmo ano, 391 dos casos de SIDA (15% - mais 2% que em 2009) eram de pessoas com tuberculose. É a maior prevalência registada em toda a UE, os distritos mais afetados são Lisboa (20%), Setúbal (18%) e Faro (15%). Até ao último dia

do mesmo ano, a tuberculose foi a principal causa de morte entre as pessoas com VIH/SIDA, perfazendo o total de 41% de mortes (dados do Núcleo de Vigilância Laboratorial e Doenças Infecciosas do INSA) (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2010; Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a).

Este é um ponto para o qual a OMS, o Conjunto das Nações Unidas com Programa VIH/SIDA (UNAIDS) e a Parceria STOP TB tem uma meta: em 2015, querem ver reduzido para 50% os rácios de mortalidade por tuberculose, comparando com 2004 (WHO, 2011).

Desta forma, para medidas de Saúde Pública eficazes não se pode descurar a tuberculose da infeção por VIH, as medidas têm que ser complementares e orientadas para a prevenção e rápido diagnóstico.

2.5.2 Fatores relacionados com o agente e virulência da estirpe

O tempo decorrido e o ambiente em que uma pessoa e a pessoa infetada com o *Mycobacterium tuberculosis* estão em contacto, são reconhecidos como importantes para a infeção e progressão para a doença de tuberculose primária (Rieder, 2001). Como foi mencionado, locais em que o ar tem tendência a estar saturado e onde as pessoas permanecem por um determinado período de tempo, como salas de espera dos hospitais, propiciam a transmissão da infeção.

O tipo de bacilo e a virulência da estirpe, também são preponderantes para a aquisição ou não da infeção. Estudos experimentais realizados com animais demonstram que existem estirpes mais virulentas do que outras e os resultados mais recentes indicam que as mais virulentas nos animais o são também nos humanos. Já foi identificado um gene, o *katG*, que potencia o crescimento e a sobrevivência do *Mycobacterium tuberculosis* nos tecidos infetados, existindo evidência de que a perda deste gene numa estirpe diminui a sua virulência (Rieder, 2001).

2.5.3 Fatores ambientais

As condições de habitação são estudadas como um fator importantíssimo de risco para o desenvolvimento da tuberculose desde o século XIX. As relações existentes entre as condições de habitação e a saúde são complexas e influenciadas por vários fatores de confundimento, tais como o estatuto socioeconómico, a educação ou o acesso aos cuidados de saúde (Gary, 2001, citado por Martins, 2008). Assim, a suscetibilidade de ser infetado ou de adoecer por tuberculose é maior devido à má qualidade e sobrelotação destas habitações, que está estritamente relacionada com os fatores de pobreza.

2.6 Prevenção e Controlo da Tuberculose

Em Saúde Pública a prevenção é a “arma mais poderosa” para o combate a toda e qualquer doença. O conceito de prevenção significa toda e qualquer ação organizada para promover a saúde entre os cidadãos, com o objetivo de reduzir os riscos de desenvolvimento de doenças, para que se possa diminuir os seus índices. As medidas preventivas, na luta contra a tuberculose são consideradas a principal ação para reduzir a morbilidade e mortalidade causadas pela doença.

Identificados os fatores de risco, é necessário promover a educação e literacia em saúde “como estratégia básica, tendo como finalidade capacitar e sensibilizar os indivíduos e grupos para a transformação das condições de vida e saúde da população” (Brito, 2006, citado por Clementino, 2009).

Neste caso específico da tuberculose, em Portugal, esta baseia-se na deteção precoce de casos de tuberculose e utiliza-se a vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guerín), que apesar de quase um século de uso, continua a ser controversa, com larga amplitude de resultados quanto à eficácia, atribuível a fatores epidemiológicos regionais e às sucessivas modificações do genoma das estirpes vacinais (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011b). Esta vacina surgiu de um derivado do isolamento do

Mycobacterium bovis, no Instituto Pasteur e foi administrado pela primeira vez em humanos em 1921. A partir desta data a vacina começou a ser utilizada na Europa e a evidência da sua eficácia foi demonstrada em estudos, nomeadamente Noruegueses. No rescaldo da II Guerra Mundial, os picos de tuberculose eram evidentes e foi recomendada a vacinação da BCG, por várias entidades reconhecidas em saúde a nível mundial e até pela OMS. Na Europa, 47 dos 49 países administram a vacina BCG, perfazendo um total de 89% da população europeia vacinada contra a tuberculose (WHO, 1999). Apesar das normas e recomendações para administração desta vacina, como existe uma grande disparidade entre países e regiões, é cada país que preconiza a forma de administração, as doses e população-alvo (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011b). O *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda que as crianças devem ser vacinadas quando o resultado do teste tuberculino cutâneo é negativo e as mesmas terem estado em contacto com um adulto com tuberculose ativa, que não tenha cumprido o tratamento até ao fim ou que tenha tuberculose multirresistente. O mesmo centro de investigação preconiza que os profissionais de saúde também devem ser vacinados com a BCG de acordo com o contexto individual de cada um e mediante uma avaliação, alertando todos os profissionais para os riscos e benefícios associados à vacinação com a BCG e tratamento da tuberculose com infeção latente (CDC, 2011a). Em Portugal, recomenda-se a administração desta vacina a toda a população até uma certa idade, sendo que a primeira administração é ao nascimento (Zwerling *et al.*, 2010).

Para prevenir a tuberculose multirresistente e extensivamente resistente, a medida mais importante é tomar a medicação exatamente como foi prescrita pelo profissional de saúde, manter as doses e não deixar o tratamento por decisão própria. Os doentes devem sempre expor as situações ao profissional de saúde que o acompanha, quer seja, por exemplo, por dificuldade em tomar a medicação ou por intenções de viajar.

Os médicos também têm um papel fundamental na prevenção destes tipos de tuberculose, diagnosticando rapidamente os casos, seguindo as *guidelines*

recomendadas, monitorizando os doentes durante o tratamento e assegurando que a terapêutica está a ser cumprida. Outra forma de prevenção da tuberculose multirresistente é evitar a exposição dos doentes a ambientes fechados, como sejam os hospitais. Desta forma, os profissionais de saúde responsáveis por estes doentes devem contactar as equipas de saúde ambiental e higiene e segurança no trabalho, de forma a adotar medidas de prevenção da disseminação da doença, como sejam as medidas adicionais incluindo o uso de proteção respiratória pessoal (CDC, 2011b).

Após a declaração da OMS, em 1993, de que a tuberculose era uma “doença de emergência global”, em 1994, a OMS e a IUATLD criaram o *Global Surveillance Project Antituberculosis Drug Resistance*. O objetivo deste projeto é determinar a prevalência, padrões e tendências da tuberculose multirresistente, tendo sempre presente o controlo da doença através da monitorização e avaliação de programas.

A Parceria STOP TB consiste num conselho de coordenação da luta contra a tuberculose, sediado na OMS em Genebra e que possui sete grupos de trabalho: Expansão DOTS, TB-VIH, MDR TB, Pesquisa Laboratorial, Novos medicamentos, Novas vacinas e Novos diagnósticos. Esta parceria tem como missão:

- Garantir que todas as pessoas com tuberculose tenham acesso a diagnóstico preciso, tratamento eficaz e cura;
- Interromper a transmissão da tuberculose;
- Reduzir o peso social e económico da tuberculose;
- Desenvolver e implementar novas medidas profiláticas, de diagnóstico e terapêuticas, e estratégias para parar a tuberculose (WHO, 2011a).

Esta Parceria STOP TB, alinha-se com os Objetivos de Desenvolvimento do Milénio (ODM) para reduzir drasticamente a carga global da tuberculose até 2015. Assim, como objetivos específicos tem-se:

- Alcançar o acesso universal aos cuidados de alta qualidade para todas as pessoas com tuberculose;
- Reduzir o sofrimento humano e a carga socioeconómica associadas à doença;

- Proteger as populações vulneráveis da tuberculose, tuberculose associada ao VIH e tuberculose multirresistente;
- Apoiar o desenvolvimento de novas ferramentas e permitir a sua utilização atempada e eficaz;
- Proteger e promover os direitos humanos aos cuidados de tuberculose, prevenção e controle (WHO, 2012).

Os alvos deste programa, articulados entre os ODM e a Parceria STOP TB, são:

- Atingir o sexto ODM, meta 8, que é “Deter e começar a inverter a incidência da tuberculose em 2015”;
- Até 2015, reduzir a prevalência e as mortes por tuberculose em 50%, em comparação com 1990;
- Em 2050, eliminar a tuberculose como um problema de Saúde Pública (WHO, 2012).
- Os aderentes da Estratégia DOTS apresentam cobertura de 90% do território mundial (Briz *et al.*, 2009).

Como medida de Saúde Pública, em 1995, a DGS cria um Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT), incluído no Plano Nacional de Saúde. Este programa está e esteve sempre de acordo com os programas propostos pela OMS. Atualmente, Portugal conjuga esforços com governos de todo o mundo na luta contra a tuberculose, estando a seguir as estratégias preconizadas pelo *Global Plan to STOP TB 2011-2015* (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a). No Relatório para o Dia Mundial da Tuberculose (2011), a DGS e a Parceria STOP TB, com base nos resultados das avaliações do PNT redefiniram “seis medidas de implementação urgente que se inserem nas quatro áreas prioritárias da Agenda para a Ação, na linha da Estratégia STOP TB”. (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a). Sendo estas:

- Plano Nacional de recursos humanos e infraestruturas DOTS;
- Definição de regimes de tratamento da tuberculose infantil;
- Posição oficial sobre o rastreio e prevenção da tuberculose com isoniazida;
- Gestão integrada do tratamento profilático e do processo de hospitalização;

- Plano de implementação de novos testes;
- Implementação do regime standard nacional para tuberculose multirresistente.

Certos da importância de todos estes objetivos e estratégias, há, no entanto, um ponto fundamental no controlo da tuberculose – **a demora**. A demora é o tempo que decorre entre um acontecimento e determinado evento. No caso da tuberculose, é considerada por vários autores como o tempo que decorre entre o aparecimento da doença e o diagnóstico, ou o tempo que decorre entre o diagnóstico e o início do tratamento, dependendo do objeto de estudo (Pirkis *et al.*, 1996; Cardoso, 2009). A demora entre o diagnóstico e o início do tratamento tem um impacto significativo a nível individual, em termos de risco de morbilidade e mortalidade. Não esquecendo o facto de que estes atrasos potenciam o risco de transmissão do bacilo e na monitorização de casos de retratamentos (Pirkis *et al.*, 1996).

Alguns autores consideram a demora no diagnóstico como fazendo parte de negligência médica. Um dos impactos da demora, além de acrescer todos os riscos de saúde da pessoa, é o facto de muitas vezes levar a um acréscimo de despesas de saúde na realização de múltiplos exames clínicos e uma elevada ansiedade. Um exemplo, é uma má colheita de sangue ou de expectoração para realização da baciloscopia.

Pelas razões apresentadas, conhecer a demora dos acontecimentos da tuberculose é um objeto de estudo da Saúde Pública através da epidemiologia.

O PNT é uma ferramenta fulcral para o controlo da tuberculose em todo o país e para o cumprimento dos objetivos, envolvendo as autoridades sub-regionais de saúde e os centros de diagnóstico pneumológico, que apoiados pelo SVIG-TB têm um importante papel no diagnóstico da doença (Briz e Courelas, 2005).

É na tentativa de controlo e diminuição da prevalência da tuberculose que o PNT tem um Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB), o qual “é um sistema de notificação e *follow-up* de todos os casos de TB em Portugal” (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011c). O SVIG-TB é constituído por duas partes. Uma de base clínica



gerada pela informação fornecida diretamente pelos médicos, que notificam os casos de tuberculose para uma rede composta, por um número controlado de centros de notificação, que regista informaticamente todos os dados e os submete ao processo de agregação nacional; e, uma de base clínica e laboratorial, para casos de tuberculose multirresistente, tendo como objetivo fundamental o suporte da atividade dos centros de referência para a tuberculose multirresistente, a nível nacional e a nível regional (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011c). É este sistema que nos permite conhecer o controlo da doença conseguido até aos dias de hoje. Deste modo, esta plataforma torna-se no principal instrumento de monitorização e avaliação do PNT, envolvendo gestores nacionais, coordenadores regionais, médicos, enfermeiros e administrativos que atuam conjuntamente em vários componentes funcionais de todo o processo (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011c).

3. Metodologia

No delineamento de um trabalho de investigação há que incorporar como parte fundamental do estudo o capítulo que aborda os objetivos, o tipo de estudo, as fontes de dados utilizadas, a operacionalização das variáveis, os métodos e as limitações e viés do estudo.

3.1 Objetivos

Este estudo pretende constituir um contributo para a caracterização da demora em Portugal Continental, no período entre 2000 e 2009, sendo o objetivo geral do estudo caracterizar a demora desde o aparecimento dos primeiros sintomas da doença até o diagnóstico da tuberculose pulmonar, considerando variáveis sociodemográficas e referentes à presença ou ausência de fatores de risco. De forma a operacionalizar este objetivo principal, apresentam-se os seguintes objetivos específicos:

- Caracterizar os casos notificados, tendo em conta as variáveis género, idade, grupo etário, distrito de residência, área crítica de incidência da tuberculose, presença ou ausência da infeção pelo VIH, caso novo e reincidência, número de tratamentos anteriores, presença ou ausência de fatores de risco (álcool, tabaco, outras drogas, reclusão e sem-abrigo) e número de fatores de risco;
- Caracterizar a demora no diagnóstico;
- Estimar a demora no diagnóstico e modelar o risco de ocorrer o diagnóstico em função do tempo decorrido, considerando as variáveis género, idade, grupo etário, distrito de residência, área crítica de incidência da tuberculose, presença ou ausência da infeção pelo VIH, caso novo e reincidência, número de tratamentos anteriores, presença ou ausência de fatores de risco (sem-abrigo, reclusão, álcool, tabaco e outras drogas) e número de fatores de risco.

3.2 Tipo de estudo

Este é um estudo de base populacional em que se pretende estudar a demora entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico da tuberculose pulmonar. É um estudo observacional, pois o investigador não tem qualquer ação de controlo, limitando-se a observar/medir as unidades de investigação/acontecimentos. Estes trabalhos descrevem a distribuição dos fenómenos no tempo, no espaço e em relação às características das pessoas.

Em estudos desta natureza é comum existir a necessidade de descrever simplesmente o estado de saúde da população a partir de dados recolhidos de forma rotineira ou diretamente através de inquéritos específicos (Bonita *et al.*, 2010). Neste sentido, o presente estudo é descritivo na medida em que existe a necessidade de descrever/caracterizar a amostra e as variáveis em análise. Mas, a componente descritiva do estudo apenas responde aos dois primeiros objetivos, os quais pretendem caracterizar os casos notificados e a demora entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico de tuberculose pulmonar nas variáveis que se consideraram relevantes para o estudo. Para a concretização destes objetivos serão utilizadas técnicas de Estatística Clássica.

Pela especificidade do trabalho de investigação, o terceiro objetivo enquadra-se numa abordagem analítica, em que se podem gerar hipóteses e comparar populações em diferentes lugares, ou diferentes momentos temporais (Bonita *et al.*, 2010). Este objetivo será operacionalizado através das técnicas de Análise de Sobrevida.

Quanto à cronologia das observações este é um estudo retrospectivo uma vez que os dados em estudo foram previamente recolhidos.

3.3 Fontes de dados

Os dados utilizados neste estudo de investigação são referentes aos anos de 2000 a 2009 e a fonte de dados é o SVIG-TB. O SVIG-TB, programa de informação intrínseco ao

PNT, possui uma componente clínica para “registo e acompanhamento dos casos de tuberculose enquadrada na estratégia DOTS para monitorização dos índices de frequência e dos resultados observados” (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2001).

Desde 1992, todos os casos de tuberculose diagnosticados nos Centros de Diagnósticos Pneumológico, ou outras valências como Centros de Saúde, Hospitais, Prisões e Centros de Atendimento a Toxicodependentes, são notificados e os seus dados recolhidos através de dois formulários da DGS – formulário 1 e formulário 2 (anexo I) Esta recolha de dados do doente é realizada pelos serviços clínicos prestadores de cuidados e permite cruzar informação com o sistema de vigilância de base laboratorial e com o sistema de Doenças de Declaração Obrigatória (DDO), além de que há a possibilidade de exportação de dados individualizados para o sistema de vigilância da Europa (Euro TB) (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2001).

Por estas razões e devido ao carácter obrigatório da notificação da tuberculose, o SVIG-TB torna-se, em Portugal, a fonte de dados privilegiada para o estudo da tuberculose, como no presente caso.

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

A seleção das variáveis a incluir no estudo foi elaborada segundo alguns critérios elegidos pelo investigador, são estes:

- Casos notificados entre 2000 e 2009, em Portugal Continental;
- Apenas diagnosticados com tuberculose pulmonar;
- Desde a data dos primeiros sintomas até á data do diagnóstico de tuberculose o intervalo tempo considerado foi entre 1 e 365 dias.

3.5 Operacionalização das variáveis

Da base de dados inicial, seleccionaram-se as variáveis que permitem a concretização dos objetivos. A tabela 4 resume toda a informação.

Variável	Descrição	Tipo	Valores
Género	Indica o género do indivíduo	Nominal	Masculino/Feminino
Idade	Indica a idade do indivíduo (em anos)	Quantitativa contínua	—
Grupo etário	Indica os casos notificados por grupos etários	Quantitativa contínua agrupada em classes	1 - [0-4]; 2 - [5-14]; 3 - [15-24]; 4 - [25-34]; 5 - [35-44]; 6 - [45-54]; 7 - [55-64]; 8 - [65-74]; 9 - >74
Distritos	Indica o distrito de residência do indivíduo em Portugal Continental	Qualitativa nominal	1 - Aveiro; 2 - Beja; 3 - Braga; 4 - Bragança; 5 - Castelo Branco; 6 - Coimbra; 7 - Évora; 8 - Faro; 9 - Guarda; 10 - Leiria; 11 - Lisboa; 12 - Portalegre; 13 - Porto; 14 - Santarém; 15 - Setúbal; 16 - Viana do Castelo; 17 - Vila Real; 18 - Viseu
Área crítica	Indica se o indivíduo reside numa área crítica de incidência de tuberculose	Qualitativa nominal	Sim/Não
Presença ou ausência de VIH	Indica se existe VIH associado	Qualitativa nominal	Positivo/ Negativo / Desconhecido
Álcool	Indica a presença ou ausência do fator de risco consumo de álcool	Qualitativa nominal	Sim/Não/Desconhecido
Tabaco	Indica a presença ou ausência do fator de risco consumo de tabaco	Qualitativa nominal	Sim/Não/Desconhecido
Outras Drogas	Indica a presença ou ausência do fator de risco consumo de drogas	Qualitativa nominal	Sim/Não/Desconhecido
Reclusão	Indica se o indivíduo é recluso	Qualitativa nominal	Sim/Não/Desconhecido
Sem-abrigo	Indica se o indivíduo é sem-abrigo	Qualitativa nominal	Sim/Não/Desconhecido
Casos Novos	Indica se é um caso novo/reincidência	Qualitativa nominal	Caso novo / Reincidência
Número de tratamentos anteriores	Define o número de tratamentos anteriores	Quantitativa discreta	0,1,2...6
Demora no Diagnóstico	Tempo decorrido desde o aparecimento dos primeiros sintomas até ao diagnóstico da doença (em dias)	Quantitativa contínua	—

Tabela 4: Operacionalização de Variáveis.

Os fatores de risco foram identificados com base nos que estão descritos na literatura nacional e internacional e nos disponíveis no ato de notificação. Os fatores de maior risco em relação à tuberculose pulmonar encontram-se descritos na *secção 2.5*.

Em concreto, a variável área crítica de incidência da tuberculose foi construída, com base nas áreas de alto e baixo risco identificadas por Nunes *et al.* (2011). Neste estudo

estas áreas serão denominadas como áreas críticas ou não críticas, sendo as áreas críticas de incidência da tuberculose, em Portugal Continental, as áreas metropolitanas de Lisboa e Porto e as restantes denominadas por áreas não críticas. Outra variável incluída no estudo foi o caso novo/reincidência calculada através do número de tratamentos anteriores, em que caso novo corresponde à ausência de tratamentos anteriores.

A variável principal do estudo, a demora no diagnóstico, foi encontrada tendo em conta a data fornecida pelo indivíduo no ato de notificação da doença, sobre o aparecimento dos primeiros sintomas e a data do diagnóstico da doença.

3.5 Métodos

3.5.1 Análise Estatística Inicial

Na primeira fase da análise de dados, considerou-se necessário proceder à aplicação de técnicas de Estatística Descritiva, como forma de caracterizar os casos notificados e a demora no diagnóstico. A Análise Estatística Descritiva é o “conjunto de técnicas apropriadas para recolher, organizar, reduzir e apresentar dados estatísticos” (Afonso e Nunes, 2011).

Para cada uma das variáveis assinaladas da tabela 4, realizar-se-á a tabela de frequências (para variáveis qualitativas ou quantitativas contínuas agrupadas em classes), as suas representações gráficas e, também, o cálculo de várias medidas estatísticas, entre elas, as medidas de localização: a moda, a média, a mediana e alguns quantis; as medidas de dispersão: o desvio-padrão e a variância e as medidas de assimetria (predominantemente para variáveis quantitativas). Nesta primeira abordagem descritiva a variável, demora no diagnóstico, será explorada e avaliada quanto ao seu comportamento quando consideradas as outras variáveis. Também será feita uma análise de valores extremos para identificar possíveis incoerências ou erros, cujos impactos nas análises subsequentes interessa avaliar.

Posteriormente, através da inferência estatística será possível testar hipóteses para validar ou negar algumas informações importantes sugeridas pela análise inicial dos dados ou pela revisão da literatura. É mais usual a utilização de testes paramétricos, os quais utilizam como medida de comparação as médias. Estes testes exigem que a amostra verifique algumas características, como a normalidade ou um tamanho da amostra suficientemente grande, sendo que o pressuposto da Normalidade será testado através do **Teste Kolmogorov-Smirnov**. No entanto, como o objetivo é estudar a distribuição da demora no diagnóstico, devido a possíveis assimetrias das distribuições, as médias poderiam não ser muito adequadas, pelo que se optou pelas medianas como medida sumária de comparação de dados, utilizada nos testes não-paramétricos. Especificamente será utilizado o **Teste de Mann-Whitney-Wilcoxon** o qual tem como objetivo “testar se duas amostras independentes têm a mesma distribuição e consequentemente a mesma mediana” (Afonso e Nunes, 2011). Este é um dos testes não paramétricos mais poderosos, uma vez que testa a hipótese nula, em que duas populações têm funções de distribuição idênticas, vs a hipótese alternativa, em que as funções de distribuição diferem no que diz respeito à mediana (Easton e McColl, 1997). Para testar o comportamento da igualdade ou não da distribuição de mais de duas variáveis, será aplicado o **Teste de Kruskal-Wallis**, o qual é a alternativa não paramétrica para a análise da variância (ANOVA) (Afonso e Nunes, 2011). Todos os testes de hipóteses foram interpretados para um nível de significância de 5%.

Note-se que ao testar a Normalidade, uma das condições intrínsecas a esta distribuição é a igualdade da média e da mediana, logo o Teste de Kolmogorov-Smirnov será sempre aplicado numa fase inicial.

3.5.2 Análise de sobrevivência

Tendo em conta o objetivo principal do estudo e a dinâmica da endemia da tuberculose, os métodos de análise de sobrevivência foram considerados como sendo os mais adequados. No caso específico aqui em análise, a demora no diagnóstico, as

técnicas estatísticas utilizadas na análise estatística “clássica” não respondem a todos os objetivos propostos.

A análise de sobrevivência consiste no estudo de indivíduos onde um evento bem definido ocorre depois de algum tempo. Neste tipo de análise, a variável dependente é sempre o tempo decorrido até um determinado evento (Botelho *et al.*, 2009). No caso do presente estudo, o evento é o diagnóstico tuberculose pulmonar. Este evento final na análise de sobrevivência pode ser a morte, mas também uma recidiva, a progressão de um estado de doença para outro, ou qualquer outra mudança bem definida, sendo que o nome “análise de sobrevida” é o tempo até ao evento em questão, não necessariamente até à morte, pelo que estes conceitos podem ser ilusórios, mas onde se denota uma influência das ciências médicas na terminologia utilizada (Papoila, 2011). Duas especificidades deste método são, uma primeira que corresponde ao facto de que quando se realiza uma análise de sobrevivência, incluindo doentes ainda vivos, diz-se que os seus dados são observações sujeitas à crítica, uma vez que não se sabe quanto tempo ainda estarão vivos. Outra especificidade é que normalmente os doentes não se inserem no estudo ao mesmo tempo. Assim, quando o momento de admissão não é simultâneo e quando alguns doentes ainda estão no estudo quando a análise é realizada, diz-se que os seus dados são progressivamente sujeitos à crítica (Dawson e Trapp, 2003). No caso do presente estudo, como os dados utilizados são do SVIG-TB entre 2000 e 2009 estes dados são progressivamente sujeitos à crítica.

Quando se utilizam métodos da análise de sobrevivência os dados dos participantes são aproveitados na análise final, mesmo que alguns deles não tenham desenvolvido o evento em estudo, tenham abandonado o grupo ou deixarem de ser seguidos. A estes participantes chamam-se censurados (Botelho *et al.*, 2009). No caso deste estudo, não existem participantes censurados, pois só aqueles que desenvolveram o evento (diagnóstico) são considerados. No caso de dados não censurados, a função de sobrevivência, num dado instante t , poderá ser estimada a partir dos tempos de vida

observados, como sendo a proporção de indivíduos que sobrevivem para além do instante t :

$$\hat{s}(t) = \frac{\text{número de observações} > t}{n}, \text{ em que } n \text{ é a dimensão da amostra}$$

(Bastos e Rocha, 2007).

Desta forma, a grande vantagem deste método é que permite utilizar a informação de todos os participantes até ao momento que desenvolvem o evento, pelo que a análise de sobrevivência é ideal para analisar respostas em estudos que se caracterizam por ter um tempo diferente para diferentes indivíduos (Botelho *et al.*, 2009). A análise de sobrevivência também permite avaliar o ritmo a que os eventos vão decorrendo, pois inclui medidas de associação que sumarizam num único valor a diferença de velocidade de ocorrência dos eventos entre os doentes. É esta especificidade no método que permite avaliar a demora desde o aparecimento dos primeiros sintomas até ao diagnóstico da tuberculose pulmonar. A análise de sobrevivência tem técnicas próprias, incluindo medidas de associação, apresentação de resultados e testes de hipóteses, como se conclui na tabela 5:

	Análise "Clássica"	Análise de Sobrevivência
Medidas de Associação	Risco Relativo, <i>Odds Ratio</i>	<i>Hazard Ratio</i>
Apresentação de Resultados	Tabela, Gráfico de Barras, Histogramas...	Tabela de sobrevida, Curva de Kaplan-Meier
Testes de significância para comparar grupos em análise univariada	Teste t-student, ANOVA, Kruskal Wallis, Teste χ^2	<i>Logrank Test</i>
Testes de significância para comparar grupos em análise multivariada	Regressão Multipla	Regressão de Cox

Tabela 5: Técnicas estatísticas utilizadas na análise estatística "clássica" e na análise de sobrevivência (Botelho *et al.*, 2009).

Edward Kaplan e Paul Meier, em 1958, apresentaram um estimador não paramétrico para a função de sobrevivência, quando se trata de dados censurados. Este também é denominado como o **Estimador de Kaplan-Meier** ou estimador produto-limite (Bastos e Rocha, 2007). Este consiste em dividir o tempo decorrido em intervalos, cujos limites correspondem ao tempo em que houve eventos, é um método muito atual, uma vez que utiliza as datas exatas dos eventos, tornando os resultados mais precisos (Botelho *et al.*, 2009).

Denotemos por $t_1, \dots, t_{(r)}$ os instantes distintos em que ocorreu o evento numa amostra de dimensão $n(r \leq n)$, d_i o número de eventos ocorridos em $t_{(i)}$ e n_i o número de indivíduos em risco em $t_{(i)}$. O estimador de Kaplan-Meier da função de sobrevivência é então:

$$\hat{S}(t) = \prod_{i: t_i \leq t} \frac{n_i - d_i}{n_i} = \prod_{i: t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right), \text{ em que } \hat{S}(t) = 1 \text{ para } 0 \leq t \leq t_{(1)}.$$

Quando não há censura, como no nosso caso, o estimador de Kaplan-Meier coincide com a função de sobrevivência empírica” (Rocha e Papoila, 2009). Assim, este é um procedimento descritivo para analisar a distribuição do tempo decorrido até um evento.

Para avaliar se existe diferença entre curvas de sobrevivência para categorias diferentes da mesma variável, a análise de sobrevivência utiliza como teste de hipóteses o *logrank test* (Botelho *et al.*, 2009), o qual compara o número eventos observado e cada grupo com o número que seria esperado, com base nos números de eventos dos dois grupos combinados. O número esperado de acontecimentos para um determinado grupo é encontrado multiplicando-se o número total de eventos num determinado período pela proporção de participantes desse grupo. De realçar que, cada vez que ocorre um evento é calculado o número de participantes em risco, o número de eventos e o número esperado (Dawson e Trapp, 2003). Assim, compara a distribuição da ocorrência dos eventos observados. Se esta distribuição observada for equivalente à distribuição esperada, diz-se que a função de sobrevivência dos indivíduos de cada grupo concorda com a função de sobrevivência dos indivíduos em geral (quer dizer que a covariável não exerce influencia sobre a sobrevivência) (Bastos e Rocha, 2007).

A **Regressão de Cox** é um modelo semiparamétrico muito utilizado porque os resultados obtidos são muito próximos dos esperados através de modelos paramétricos e é o modelo mais indicado quando o tempo de sobrevivência é conhecido e/ou há participantes censurados. Com a regressão de Cox pretende-se

modelar o risco de ocorrer o evento ao fim de algum tempo, tendo em conta as variáveis explicativas a incluir no modelo. No caso em estudo, iremos aplicar a regressão de Cox para explicar o risco de ocorrer o diagnóstico ao fim de um determinado número de dias, sendo esta a variável dependente a modelar com as variáveis independentes: género, idade, grupo etário, distrito de residência, área crítica, presença ou ausência de VIH, caso novo e reincidência, número de tratamentos anteriores, presença ou ausência dos fatores de risco (álcool, tabaco, outras drogas, reclusão e sem-abrigo) e número de fatores de risco. Assim, segundo Bonita *et al.*, (2010) equação de regressão será:

$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k)$, onde $h(t)$ é o risco do evento, tendo sobrevivido até ao tempo t sem o evento (diagnóstico da tuberculose), e $h_0(t)$ é o risco do evento no início.

A medida de associação utilizada na análise de sobrevivência para comparar grupos é o *Hazard Ratio*, ($\exp(\beta)$), semelhante ao Risco Relativo da análise estatística “clássica”. Esta medida compara a incidência instantânea com que os eventos ocorrem nos diferentes grupos (Botelho *et al.*, 2009). Para testar se o coeficiente de regressão (β) é igual a zero foi utilizado o teste Wald. Se $\beta = 0$, então $\exp(\beta) = 1$, o que significa que não há diferença estatística significativa. No nosso caso, um valor de $\exp(\beta) > 1$ significa um aumento do risco de diagnóstico em relação à classe de referência, enquanto que um valor de $\exp(\beta) < 1$ significa que a categoria em análise apresenta um risco diminuto de diagnóstico em relação à classe de referência.

3.6 Limitações e Viés do estudo

Todos os estudos epidemiológicos estão sujeitos a erros que podem interferir ou alterar o resultado do mesmo. Um dos atuais desafios dos epidemiologistas é minimizar e estimar o impacto dos erros que não podem ser eliminados.

A validade de um estudo epidemiológico, de forma muito simples, pode ser entendida como a ausência de erros sistemáticos, que são traduzidos por vários viés, sendo os mais importantes: o viés de seleção e o viés de mensuração. Segundo Bonita *et al.*, (2010), a validação de um estudo expressa a capacidade de um teste medir aquilo que se propõem a medir, na medida em que, quando este facto acontece não existe erro sistemático e o erro aleatório é o menor possível. No processo de validação de um estudo há que verificar quer a validade interna quer a validade externa uma vez que ambas são fulcrais e uma não influencia a outra. No caso do presente estudo não existem indícios de que a validade esteja comprometida, pois o estudo baseia-se numa fonte de dados oficial representando uma amostra de cerca de 70% da população total de casos de tuberculose pulmonar notificados entre 2000 e 2009, em Portugal. Dos cerca de 30% restantes, a quase totalidade corresponde a *missings* para a demora no diagnóstico, sendo que apenas 0,1% apresentavam valores negativos de demora no diagnóstico e aproximadamente 3% apresentavam valores de demora no diagnóstico superiores a 365 dias. Apesar da fiabilidade dos dados, o facto de serem referentes ao sistema intrínseco do PNT, significa que são os dados utilizados em relatórios nacionais e internacionais sobre os casos notificados em Portugal, o que pode influenciar a validade deste estudo, na medida em que as limitações de informação são transversais a todos os estudos (Briz *et al.*, 2009). O confundimento não é considerado um viés porque não é causado por um erro sistemático no desenho de investigação, mas também pode estar presente em variáveis que não estão definidas.

O Registo de Caso de Tuberculose, formulário do Ministério da Saúde, é preenchido pelo profissional de saúde, neste caso o médico, no ato de notificação da doença. Após o seu preenchimento é transcrito para a base de dados nacional do PNT (considerando o período em análise, uma vez que a partir de 2010 o registo já é eletrónico). Esta transcrição de informação, do formato papel para digital, pode gerar alguma má interpretação dos dados, uma vez que algumas questões podem ser consideradas ambíguas e traduzir erros para na base de dados SVIG-TB, e consequentemente, nos resultados. Este formulário de recolha de dados apresenta algumas especificidades

que conduzem a limitações na operacionalização de variáveis. Atente-se no caso da variável outras drogas: esta variável aparece na forma de pergunta aberta e é a própria pessoa a responder. O facto de não especificar o tipo de droga consumido e a frequência torna-se limitativo na definição operacional da variável; outro fator que também poderá influenciar é o estigma social que a pessoa possa sentir ao assumir a sua dependência de drogas, podendo levar a viés de variabilidade social. Também a a variável tabaco e álcool, onde a frequência do consumo por dia seria importante, estando assim aglomerados na mesma codificação quem fuma 7 cigarros ou dois maços, por exemplo.

A considerar também a variável principal em estudo, a demora no diagnóstico. Esta foi construída com base nas perguntas do formulário: data dos primeiros sintomas e data de início/diagnóstico. Este facto é particularmente importante neste estudo porque pode existir um o viés de memória, que é um tipo de viés de medição, presente principalmente nos estudos retrospectivos, uma vez que existe diferença na forma como as pessoas retêm a informação, sendo que umas podem desvalorizar ou recordar e exagerar acontecimentos passados (Bonita *et al.*, 2003).

As questões éticas, particularmente a confidencialidade, o respeito pelos direitos humanos e a integridade científica foram mantidos e respeitados ao longo de todo o processo de investigação e todos os dados foram analisados de forma fidedigna.

4. Apresentação comentada dos resultados

4.1 Caracterização da população

No presente estudo são analisados todos os dados de tuberculose pulmonar entre 2000 e 2009, com demora até ao diagnóstico entre 1 e 365 dias, esta seleção foi realizada devido à existência de valores negativos e extremos. A base que constitui este estudo é composta por 35 711 casos notificados, cerca de 70% do total de casos notificados, sendo que os outros 30% não se enquadraram na amostra por *missings* nas variáveis. Dos 35 711 casos, 24 064 (67,4%) são do género masculino, sendo os restantes 11 647 (32,6%) do género feminino.

A idade média dos casos notificados com tuberculose pulmonar no período em análise é de 42,73 anos, a mediana de 40 anos e desvio-padrão de 18,5 anos. Foi também realizada uma análise à idade agrupada em classes, segundo as classes usualmente definidas pelos organismos de saúde, sendo a classe com maior número de casos notificados entre os 25 e os 34 anos, como se pode ver na figura 11 e tabela 6. Esta variável apresenta uma distribuição assimétrica positiva (enviesada à esquerda), o que significa que existe uma maior concentração de casos notificados em idades inferiores à média.

Casos notificados		
Grupo etário	Percentagem simples	Percentagem acumulada
0-4	1,1	1,1
5-14	2,4	3,5
15-24	11	14,5
25-34	23,1	37,6
35-44	22,6	60,3
45-54	14,9	75,2
55-64	9,1	84,3
65-74	8,4	92,7
>74	7,3	100

Tabela 6: Percentagem simples e acumulada por grupo etário.

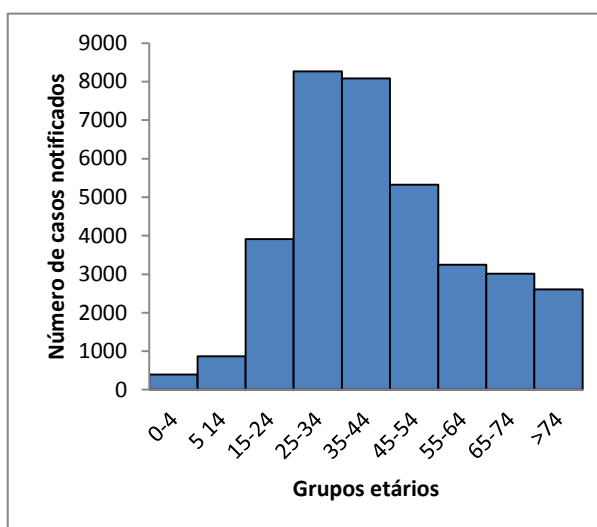


Figura 11: Número de casos notificados por grupo etário.

Como a figura 12 apresenta, no género feminino 50% dos casos estão entre os 26 e os 55 anos, enquanto no género masculino estão entre os 31 e 54 anos. A idade média no género feminino é de 41,3 anos, a mediana de 37 anos e desvio-padrão de 20,2 anos, estes valores são inferiores aos do género masculino, que apresenta uma média de 43,4 anos, mediana de 41 anos e desvio-padrão de 17,6 anos. A distribuição também é enviesada à esquerda.

É também possível observar-se a existência de *outliers* superiores, sendo o mais elevado no género feminino. Este facto poderá dever-se à maior esperança média de vida do género feminino em relação ao masculino.

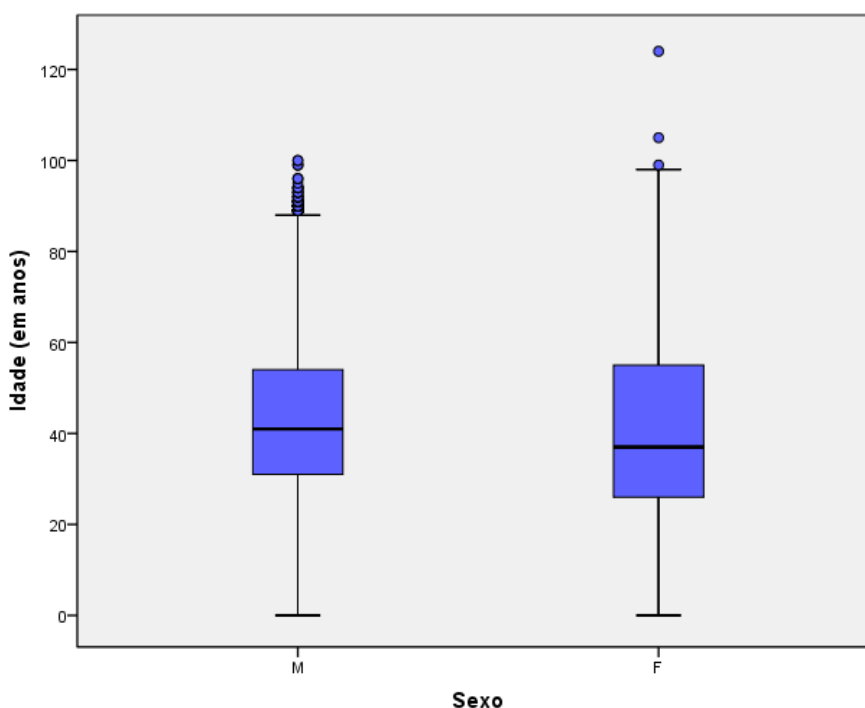


Figura 12: Distribuição dos casos notificados por género e idades.

O distrito de Portugal Continental com maior número de casos notificados foi o distrito do Porto com 9 674 (27,1%) casos, seguindo-se o distrito de Lisboa com 9 141 (25,6%) casos, sendo o distrito de Évora, com 202 (0,6%) aquele que regista um menor número de casos de tuberculose notificados entre 2000 e 2009. A figura 13 ilustra a frequência de casos por distrito, onde é possível observar a heterogeneidade, em termos

absolutos, da distribuição dos casos com tuberculose pulmonar pelos distritos de Portugal Continental. Claro que esta distribuição é condicionada pela densidade populacional, sendo que a ponte com as taxas de incidência por distrito é importante.

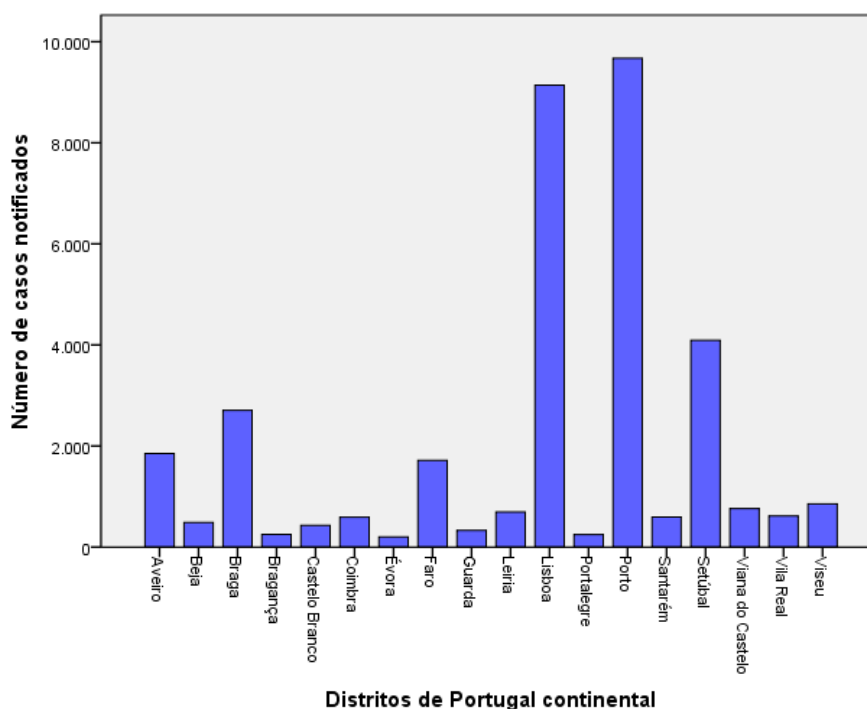


Figura 13: Distribuição dos casos notificados por distritos.

Assim, como a figura sugere, pela distribuição dos casos de tuberculose notificados por distritos, existe uma maior concentração de casos nos distritos de Lisboa e do Porto. Estes são justamente os distritos onde se inserem as áreas críticas de incidência da tuberculose, que como se viu anteriormente são as áreas Metropolitanas de Lisboa e Porto. Nas áreas críticas de incidência da tuberculose foram notificados 5 249 (14,7%) casos, sendo os restantes 30 462 (85,3%) casos notificados em distritos considerados como áreas não críticas.

Quanto ao VIH como patologia associada, 51,4% (18 338) da população não está infetada, 13,2% (4 711) dos casos apresenta a coinfeção com VIH e 35,5% (12 662) desconhece o seu estado serológico.

Dos 35 711 casos notificados, 32 053 (89,8%) são casos novos e os restantes são reincidências. Destes, 3 240 (9,1%) tinham realizado um tratamento anterior, 331 (0,9%) casos tinham realizado dois tratamentos, 66 (0,2%) casos tinham realizado três tratamentos anteriores, 16 (0,0%) casos tinham realizado quatro tratamentos, 2 casos tinham realizado cinco tratamentos e 3 (0,0%) casos tinham realizado seis tratamentos anteriores.

No conjunto das variáveis que constituem os fatores de risco – álcool, tabaco, outras drogas, reclusão e sem-abrigo – é onde se observa o maior número de *missings*, ou seja, a presença ou ausência do fator de risco é desconhecido. O fator de risco que se encontra mais presente na população em estudo é o álcool com 5 149 (14,4%) casos que assumem dependência alcoólica. A figura 14 apresenta os resultados detalhados para cada fator de risco.

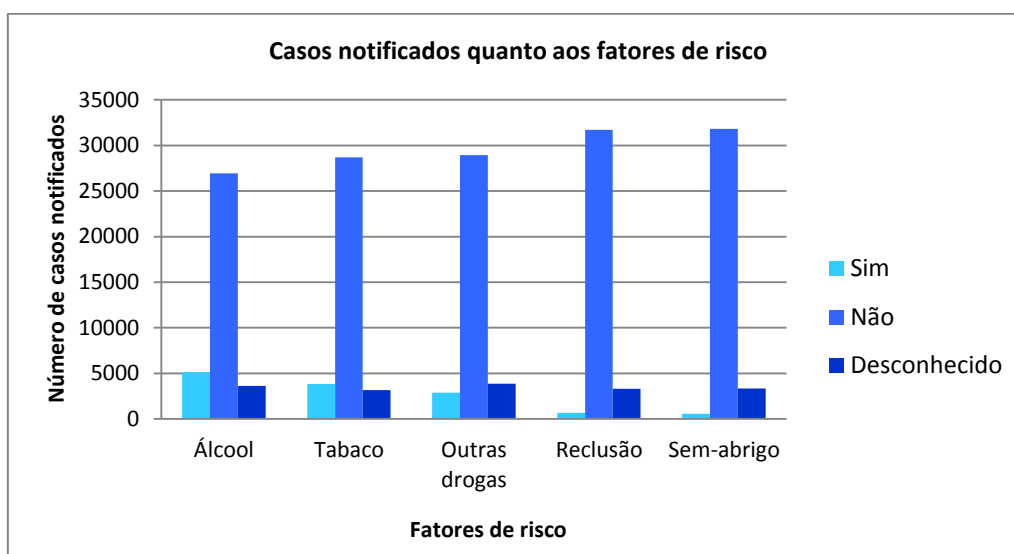


Figura 14: Distribuição dos casos notificados quanto à presença ou ausência dos fatores de risco.

Analisando conjuntamente o fatores de risco, a maioria dos casos notificados, 74,6% (26 650) da população, não apresenta fatores de risco, como se pode constatar na tabela 7.

N.º de fatores de risco	N.º de casos notificados por fatores de risco	Percentagem simples	Percentagem acumulada
0	26650	74,6	74,6
1	6059	17	91,6
2	2129	6	97,6
3	732	2	99,6
4	112	0,3	99,9
5	29	0,1	100

Tabela 7: Algumas medidas estatísticas dos casos notificados por número de fatores de risco.

Atendendo que a demora é a variável principal do estudo, merece uma análise mais detalhada, pelo que se passa a apresentar na seguinte seção.

Todos os valores estatísticos apresentados nesta seção e outros complementares encontram-se no Apêndice A.

4.2 Caracterização da demora

A demora até ao diagnóstico corresponde ao tempo decorrido entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico (em dias) de tuberculose pulmonar, e apresenta uma média de 73,7 dias, uma mediana de 55 dias e um desvio-padrão de 61,4 dias. Resultante de uma análise de valores extremos e incorporada como critério de inclusão neste estudo, o número mínimo de dias até ao diagnóstico após os primeiros sintomas é de um dia e o máximo de 365 dias, sendo a distribuição assimétrica positiva.

Nos homens a demora média no diagnóstico é de 71,9 dias, a mediana de 54 dias e o desvio-padrão de 59,7 dias. Neste género 50% dos casos apresentam uma demora até ao diagnóstico entre os 31 e os 93 dias. Nas mulheres a demora até ao diagnóstico apresenta uma média de 77,4 dias, uma mediana de 58 dias e um desvio-padrão de 64,8 dias. Em 50% dos casos a demora até ao diagnóstico ocorre entre os 32 e os 101 dias, tal como se pode observar na figura 15. É também possível observar a existência de *outliers* superiores, com valores moderados e severos, o que significa que são casos que foram diagnosticados com um número de dias considerado atípico. A diferença na

distribuição da demora no diagnóstico nos dois géneros foi testada através do teste de Mann-Whitney, por não se ter verificado a normalidade, testada pelo Teste Kolmogorov-Smirnov ($p\text{-value}<0,001$). Neste caso, rejeita-se a igualdade da distribuição da demora entre os géneros, existindo uma diferença estatística na distribuição do número de dias entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico da tuberculose entre homens e mulheres ($p\text{-value}<0,001$).

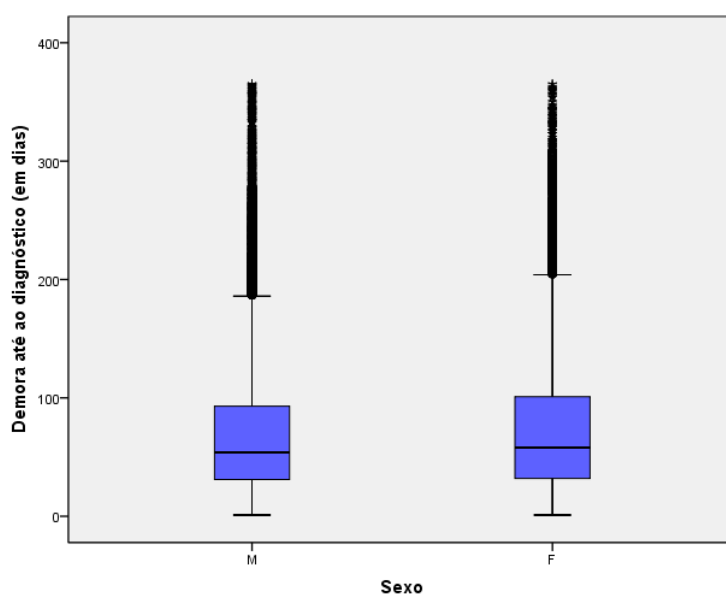


Figura 15: Demora até ao diagnóstico por género.

A demora média no diagnóstico da doença vai aumentando à medida que a faixa etária avança, à exceção da faixa entre os 5 e os 14 anos que apresenta uma demora média de 43,9 dias, menos 8 dias em média face ao grupo etário anterior, e a faixa etária com mais de 74 anos, que apresenta uma demora média de 83,6 dias, um pequeno decréscimo face ao grupo com idade entre os 65 e os 74 que apresenta uma média de 84,7 dias. Estes dados encontram-se na tabela 8, que apresenta os dados mais relevantes sobre a demora em relação aos grupos etários, completando a informação da figura 16. Como se observa, todos os grupos etários em relação à demora apresentam uma concentração de casos notificados à esquerda da média, bem como *outliers* moderados e severos. A normalidade da demora no diagnóstico por grupo etário foi testada pelo teste de Komolgorov-Smirnov constatando-se que não se pode

assumir a normalidade da demora nos grupos etários ($p\text{-value}<0,001$). Deste modo, a igualdade da distribuição da demora pelos grupos etários foi analisada pelo Teste de Kruskal-Wallis, onde se verificou uma diferença significativa entre todos os grupos etários ($p\text{-value}<0,001$), exceto entre os grupos [0,4] e [5,14], os grupos [25,34] e [35,44], e os grupos [55,64], [65,74] e >74 ($p\text{-value}>0,144$).

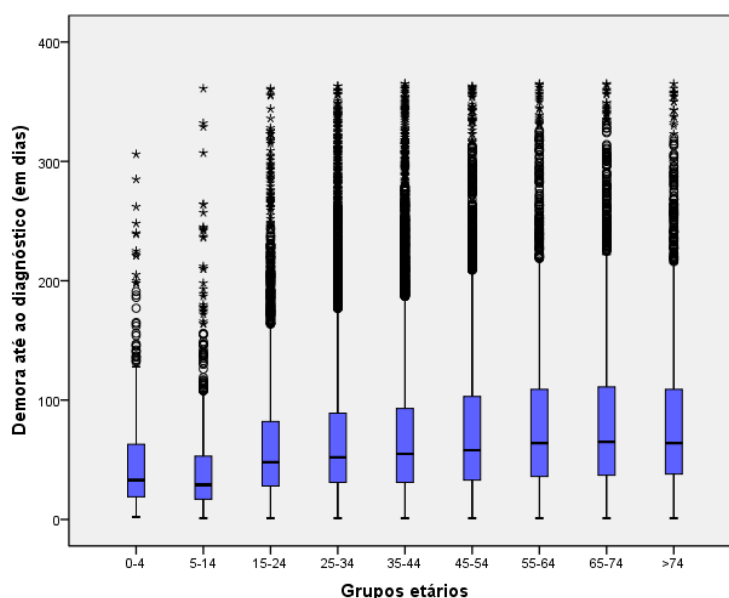


Figura 16: Distribuição da demora por grupos etários.

Grupos etários	Média	Mediana	Desvio-padrão	P ₂₅	P ₇₅
0-4	51,07	33	51,682	18,75	63
5-14	43,92	29	45,949	17	53
15-24	64,04	48	53,801	28	82
25-34	69,86	52	58,746	31	89
35-44	72,52	55	60,404	31	93
45-54	77,98	58	63,889	33	103
55-64	83,19	64	65,56	36	109,25
65-74	84,72	65	67,084	37	111
>74	83,6	64	64,569	38	109

Tabela 8: Algumas medidas estatísticas da demora por grupos etários.

A demora quando analisada por distritos permite obter uma informação do número de dias entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o seu diagnóstico em cada distrito de Portugal Continental, em função da residência de cada caso notificado. O distrito

que apresenta menor demora média é o distrito de Braga com 60,4 dias até ao diagnóstico, 43 dias de mediana e desvio-padrão de 55,8 dias. O distrito que apresenta maior demora média é o de Évora com 95,8 dias, mediana de 83 dias e desvio-padrão de 59,1 dias. A figura 17 apresenta o gráfico ilustrativo da demora média (\pm desvio-padrão) por distrito. Uma vez que a normalidade não se verifica neste caso ($p\text{-value}<0,001$), através do teste de hipóteses Kruskal-Wallis foi possível determinar os distritos cuja diferença na distribuição da demora não é significativa. Verificaram-se diferenças significativas nas distribuições da demora entre todos os distritos ($p\text{-value}<0,012$), exceto nos seguintes distritos ($p\text{-value}>0,053$): [Braga, Bragança, Coimbra, Viseu], [Bragança, Coimbra, Viseu, Porto, Faro, Castelo Branco, Portalegre], [Coimbra, Viseu, Porto], [Viseu, Porto, Faro, Portalegre], [Porto, Faro, Portalegre, Castelo Branco], [Faro, Aveiro, Castelo Branco, Setúbal, Portalegre, Viana do Castelo, Vila Real, Santarém], [Aveiro, Castelo Branco, Setúbal, Portalegre, Viana do Castelo, Vila Real, Santarém], [Castelo Branco, setúbal, Portalegre, Viana do Castelo, Vila Real, Lisboa, Santarém, Leiria, Beja], [Setúbal, Portalegre, Viana do Castelo, Vila Real, Santarém], [Portalegre, Viana do Castelo,], [Lisboa, Santarém, Leiria, Beja], [Santarém, Leiria, Beja, Guarda], [Leiria, Beja, Guarda, Évora], [Beja, Guarda, Évora] e [Guarda, Évora].

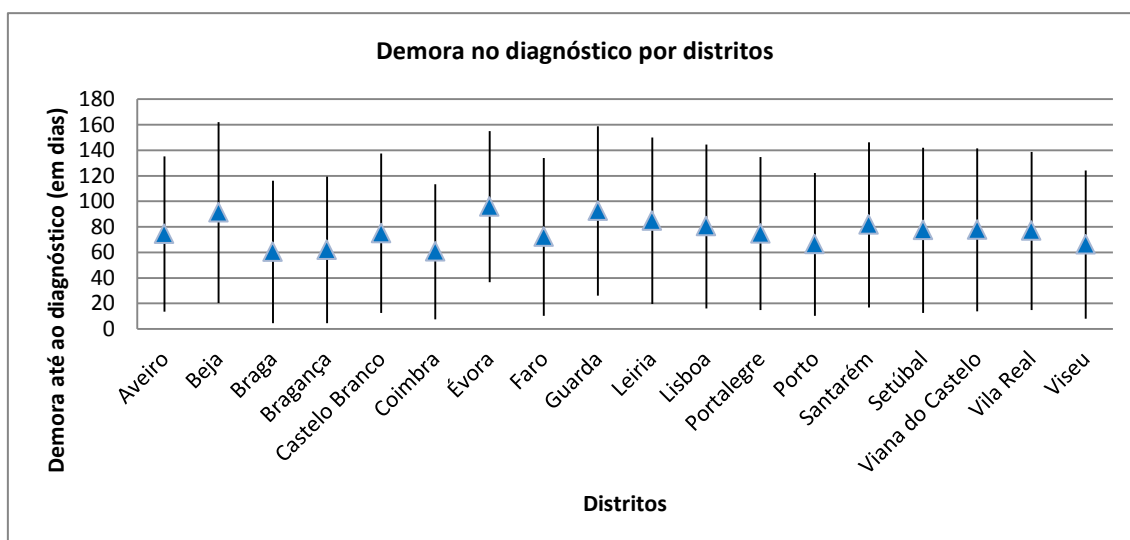


Figura 17: Demora média (\pm desvio-padrão) por distrito de residência.

Quando analisada a demora por áreas críticas e áreas não críticas observa-se que a média é próxima nos dois casos. As áreas críticas apresentam uma média de 74,2 dias, uma mediana de 55 dias e um desvio-padrão de 59,6 dias, enquanto as áreas não críticas têm uma média de 73,6 dias, uma mediana de 57 dias e um desvio-padrão de 61,7 dias. Ambas as áreas apresentam uma distribuição assimétrica positiva e *outliers* superiores moderados e severos (figura 18). Aplicou-se o teste de hipóteses Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade da demora no diagnóstico por áreas críticas e não críticas, verificando-se que não se pode assumir a mesma ($p\text{-value}<0,001$). Utilizando o teste de Mann-Whitney para a igualdade de distribuições da demora verificou-se um $p\text{-value}=0,008$. Desta forma, conclui-se que existe diferença significativa na distribuição da demora até ao diagnóstico entre os residentes de uma área crítica ou não crítica de incidência da tuberculose.

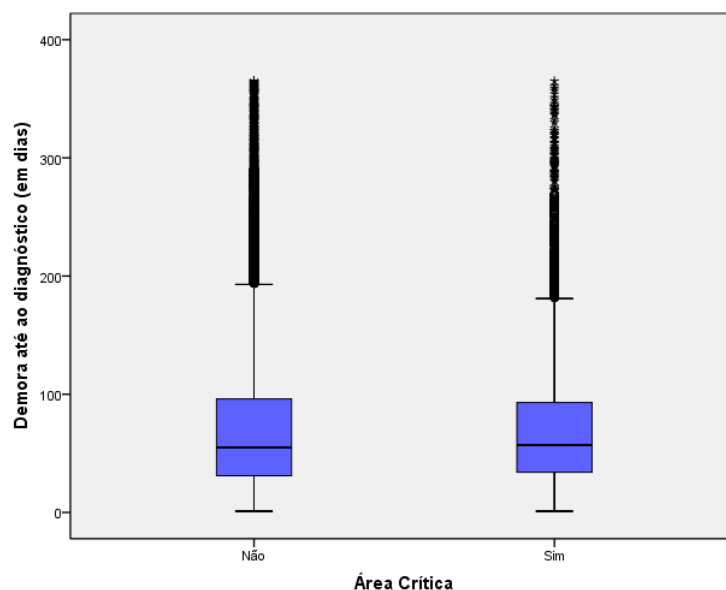


Figura 18: Demora por a área crítica e não crítica de incidência de tuberculose.

Os casos notificados com infeção prévia do VIH apresentam uma demora média de 67,9 dias, uma mediana de 51 dias e o desvio-padrão é de 57,3 dias, sendo a média nas pessoas cujo estado serológico é negativo de 77,5 dias, a mediana de 59 dias e o desvio-padrão de 62,6 dias. Esta diferença na demora entre as duas situações é significativa ($p\text{-value}<0,001$), tendo sido avaliada pelo teste de Mann-Whitney, por não

se verificar a normalidade testada pelo Kolmogorov-Smirnov ($p\text{-value}<0,001$). O que revela que uma pessoa infetada com VIH tem uma média de tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico da doença menor do que as pessoas que não estão infetadas. Não descurando a necessidade de um diagnóstico rápido em todos os casos de tuberculose, quando se aborda de um caso reincidente há a hipótese de ser tratar de uma tuberculose multirresistente sendo necessário uma intervenção rápida. Ao estudar a demora e se é um caso novo ou reincidente, constatou-se que esta demora média num caso novo é de 73,3 dias e num caso reincidente é de 76,8 dias. Esta diferença no número de dias até ao diagnóstico nos casos novos e nos reincidentes é significativa, tendo sido testada a igualdade de distribuição da demora através do teste de Mann-Whitney ($p\text{-value}=0.018$), uma vez que não segue o padrão da normalidade ($p\text{-value}<0,001$).

Para analisar o padrão da demora até ao diagnóstico por número de tratamentos anteriores considerou-se apenas casos novos, um, dois, e mais de dois tratamentos. Como se pode ver na figura 19, a demora média mais elevada aparece nos casos notificados que já tinham realizado um tratamento anterior, sendo esta de 77,2 dias, com uma mediana de 58 dias e desvio-padrão de 65,2 dias. A demora média dos casos novos é de 73,3 dias, a dos casos que já tinham realizado dois tratamentos anteriores é de 74,2 dias e, por fim, a dos casos notificados que já tinham realizado mais de 2 tratamentos anteriores é de 72,2 dias. Estas demoras respetivas ao número de tratamentos anteriores não seguem o padrão da normalidade ($p\text{-value}<0,001$), foi utilizado o teste não paramétrico Kruskal-Wallis para analisar a distribuição da demora em relação ao número de tratamentos anteriores. Como resultado, rejeita-se a igualdade da distribuição entre os casos novos e reincidentes ($p\text{-value}=0,046$); mas, entre os casos reincidentes não existe diferença na distribuição da demora no diagnóstico ($p\text{-value}>0,965$).

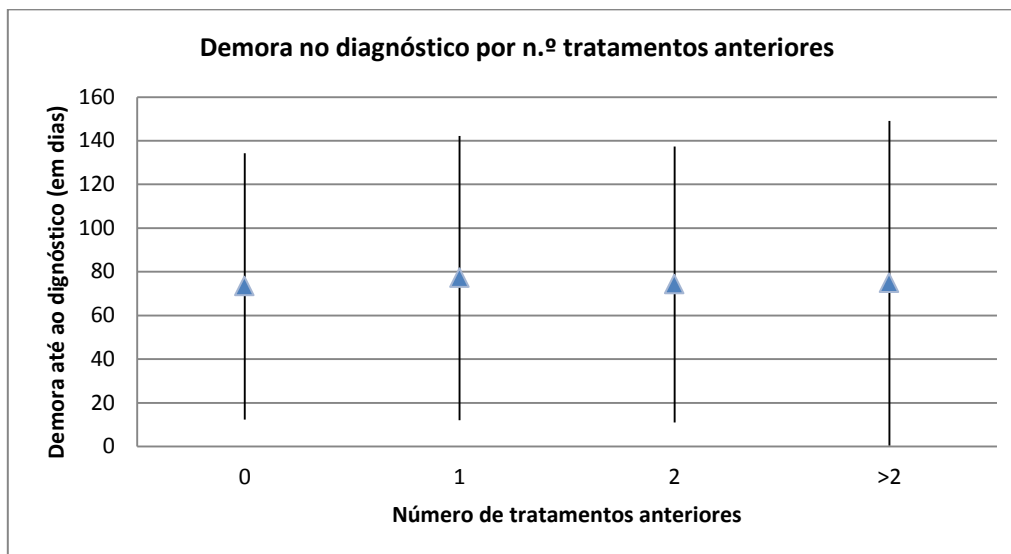


Figura 19: Demora média (\pm desvio-padrão) por o número de tratamentos anteriores.

Ao analisar a demora desde o aparecimento dos primeiros sintomas até ao diagnóstico da doença nos cinco fatores de risco em estudo, conclui-se que esta é maior nas pessoas que admitem não ter o fator de risco no momento da notificação, exceto no caso do álcool, como se pode observar na figura 20. Através do teste de Kolmogorov-Smirnov testou-se a normalidade da demora pelos cinco fatores de risco, verificando-se que para nenhum deles se verifica a normalidade da demora ($p\text{-value}<0,001$). Desta forma, foi aplicado o teste de Mann-Whitney para cada fator, a fim de se testar a igualdade da distribuição da demora na presença ou ausência de cada fator de risco. Rejeita-se a igualdade das distribuições da demora para o álcool, tabaco, outras drogas e reclusão ($p\text{-value}<0,001$). No caso específico dos sem-abrigo não se rejeita a igualdade da distribuição da demora, não existindo diferença significativa da demora nos casos em que existe presença ou ausência do fator de risco ($p\text{-value}>0,062$). A figura 20 apresenta o gráfico ilustrativo dos casos com presença ou ausência de cada fator de risco e a tabela 9 apresenta os dados complementares.

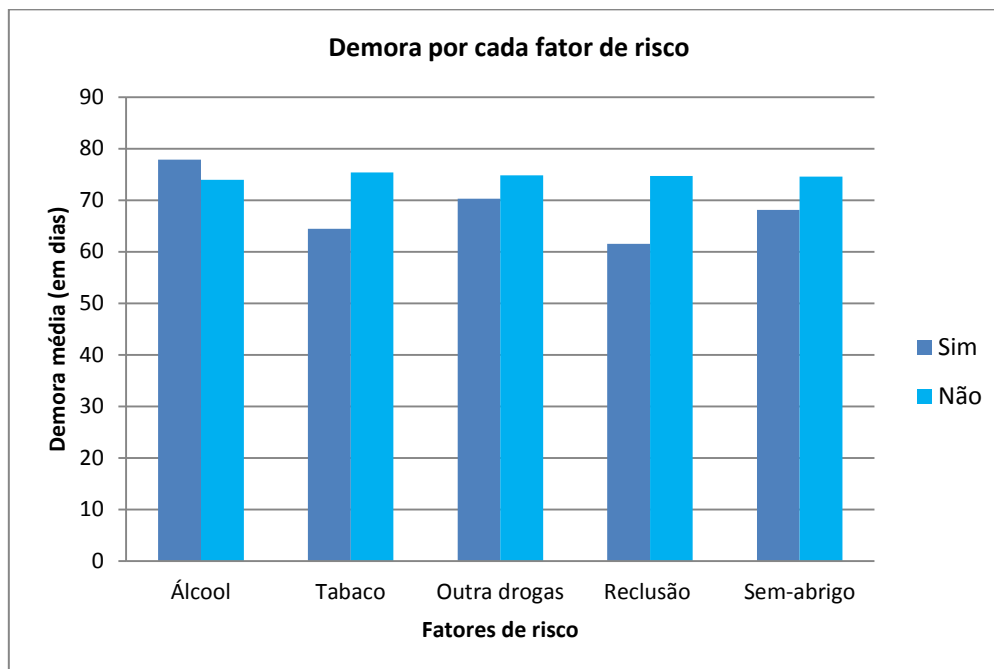


Figura 20: Demora por presença ou ausência de cada fator de risco.

Fator de risco	Presença ou ausência	Média	Mediana	Desvio-padrão
Álcool	Sim	77,85	61	61,932
	Não	73,94	55	61,578
Tabaco	Sim	64,45	49	55,901
	Não	75,41	57	62,064
Outras drogas	Sim	70,31	53	58,782
	Não	74,82	56	61,853
Reclusão	Sim	61,55	47	53,881
	Não	74,7	56	61,743
Sem-abrigo	Sim	68,14	52	56,852
	Não	74,57	56	61,7

Tabela 9: Algumas medidas estatísticas da demora por fatores de risco: álcool, tabaco, outras drogas, reclusão e sem-abrigo.

A demora média dos casos que não apresentam fatores de risco é de 74,2 dias e a média dos casos que apresentam um fator de risco é de 74,24 dias, sendo a menor demora apresentada pelos casos que têm dois fatores de risco. A diferença da distribuição da demora até ao diagnóstico por número de fatores de risco que a pessoa apresenta foi testada pelo teste de Kruskal-Wallis, o qual nos revela que a diferença é significativa entre os casos que não apresentam fatores de risco e os casos que apresentam um e dois fatores de risco ($p_value < 0,001$), sendo que nos casos em que a

peessoa apresenta entre dois a cinco fatores de risco a diferença não é significativa ($p\text{-value}>0,071$).

Número de fatores de risco	Média	Mediana	Desvio-padrão
0	74,2	55	61,987
1	74,24	58	60,116
2	67,46	49	58,518
3	68,05	51	59,512
4	71,08	54	61,272
5	72,86	55	53,202

Tabela 10: Algumas medidas estatísticas da demora por número de fatores de risco.

As medidas estatísticas aqui apresentadas e outras calculadas encontram-se no apêndice B.

4.3 Análise de Sobrevivência

4.3.1 Estimador de Kaplan-Meier

Como já foi referido na metodologia, a análise de sobrevivência é a técnica mais indicada para avaliar o tempo até um evento bem definido, sendo aqui utilizada para analisar a demora até ao diagnóstico. A sobrevivência cumulativa é a probabilidade de ser diagnosticado até determinado número de dias, estimada pelo cálculo do número de indivíduos que são diagnosticados até determinado dia t dividido pelo número de indivíduos em risco. Como não existe censura as estimativas da demora média são as mesmas calculadas pela análise estatística clássica.

Para avaliar se existe diferença entre as curvas de sobrevivência para categorias diferentes da mesma variável foi utilizado o *logrank test*.

Na figura 21 é possível observar a curva de sobrevivência (ou de Kaplan-Meier) da demora até ocorrer o evento (diagnóstico) nos casos notificados com tuberculose pulmonar entre 2000 e 2009, com demora até ao diagnóstico entre 1 e 365 dias.

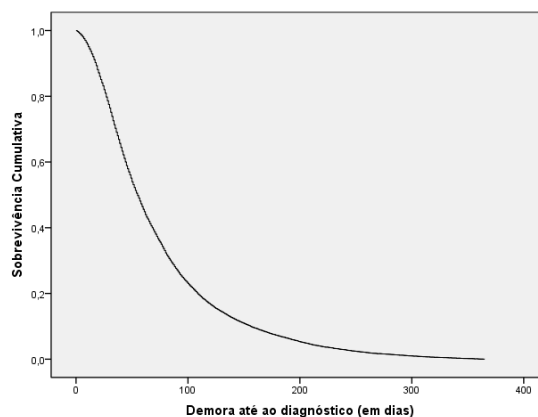


Figura 21: Função de sobrevivência da demora até ao diagnóstico.

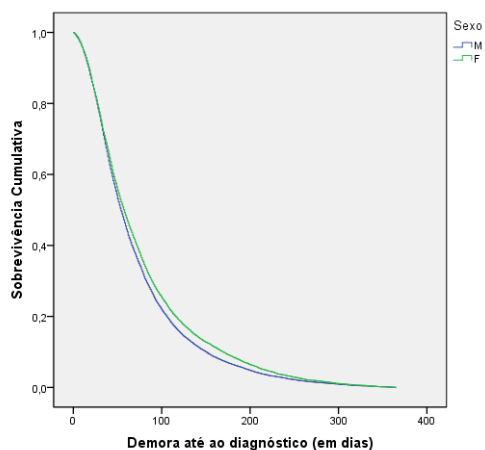


Figura 22: Curvas de sobrevivência da demora por género.

Os homens apresentam uma curva que sugere que pode ter maior sucesso na demora até ao diagnóstico do que as mulheres. Aplicado o *logrank test* ($p\text{-value} < 0,001$) verifica-se a diferença entre as curvas de sobrevivência dos dois géneros. Assim, a sobrevivência observada não é equivalente, o que significa que a distribuição da curva de sobrevivência dos homens não coincide com a curva de sobrevivência das mulheres (figura 22).

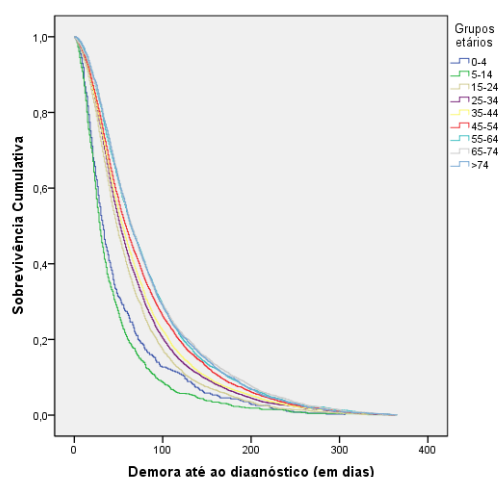


Figura 23: Curvas de sobrevivência da demora por grupos etários.

No que concerne aos grupos etários, a par com os resultados obtidos através da análise estatística clássica, o grupo que sugere menor demora até ao diagnóstico refere-se às idades compreendidas entre os 5 e os 14 anos. Através do *logrank test* foi possível observar a diferença significativa nas curvas de sobrevivência por grupos etários ($p\text{-value} < 0,001$), como se observa na figura 23.

Ao testar a hipótese de igualdade das curvas de sobrevivência da demora por grupos etários nos dois

géneros, confirmou-se que as curvas de sobrevivência da demora por grupo etário entre os géneros apresentam diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value}>0,001$). A figura 24 apresenta as mesmas por grupo etário no género masculino e para o género feminino.

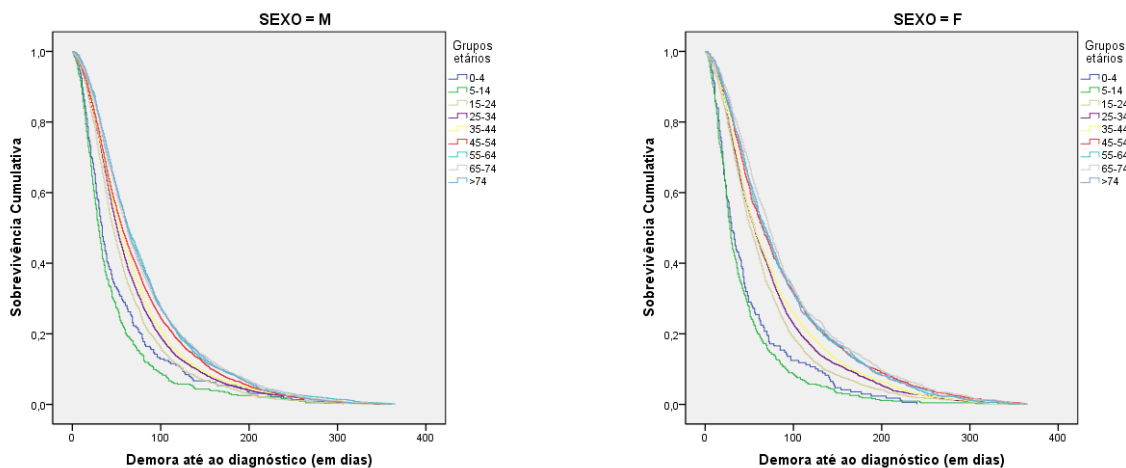


Figura 24: Curvas de sobrevivência da demora por grupos etários para género masculino e para o género feminino.

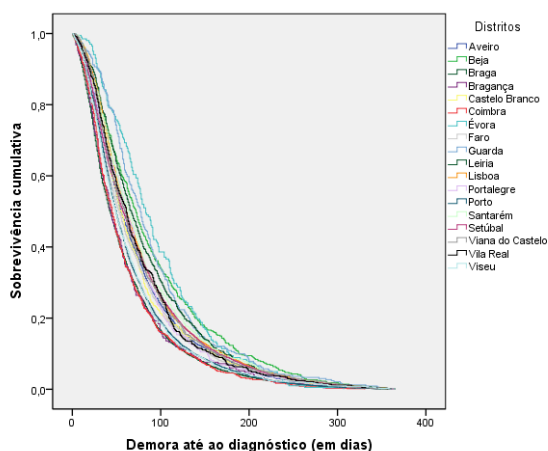


Figura 25: Curvas de sobrevivência da demora por distrito.

Testando a hipótese da igualdade dos tempos de sobrevivência de cada distrito, pelo *logrank test*, constatou-se que existem diferenças significativas nas curvas de sobrevivência entre os distritos ($p\text{-value}<0,001$). A figura 25 apresenta as curvas de sobrevivência da demora nos distritos em análise.

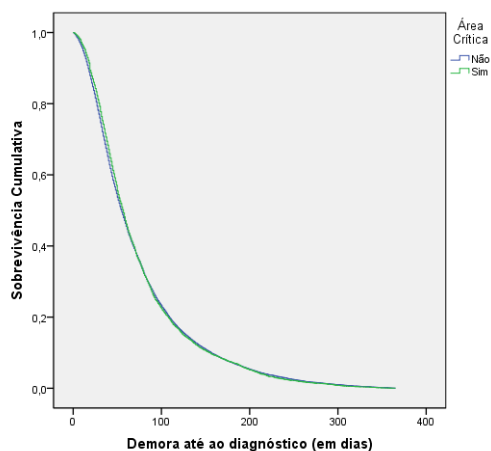


Figura 26: Curvas de sobrevivência da demora por área crítica e não crítica de incidência da tuberculose.

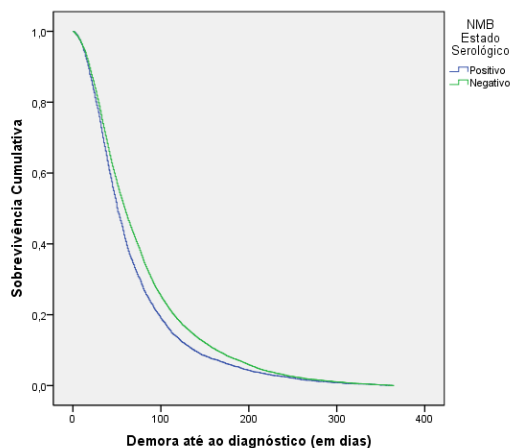


Figura 27: Curvas de sobrevivência da demora por presença ou ausência de VIH.

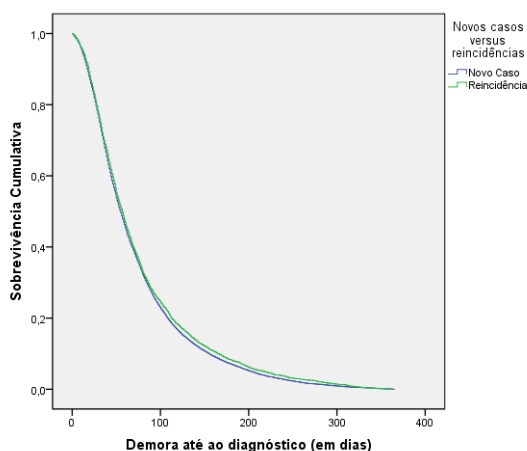


Figura 28: Curvas de sobrevivência da demora por casos novos e recidivantes.

Ao analisar as áreas críticas de residência dos casos notificados observaram-se funções de sobrevivência que se cruzam em vários momentos. Para verificar a hipótese de que as curvas de sobrevivência são iguais em áreas críticas e não críticas de incidência da tuberculose aplicou-se o *logrank test* ($p\text{-value}=0,704$), que significa que se não se rejeita a igualdade entre as curvas de sobrevivência (figura 26).

Para avaliar se as curvas de sobrevivência apresentam diferenças significativas entre a presença ou ausência do VIH foi aplicado o *logrank test*. O grupo das pessoas com infeção do VIH sugere uma menor sobrevivência cumulativa, sendo esta uma diferença significativamente estatística ($p\text{-value}<0,001$). A figura 27 ilustra as curvas de sobrevivência dos casos notificados com presença e ausência de infeção VIH.

O facto de ser um caso novo ou reincidência apresenta curvas de sobrevivência diferentes, como a figura 28 exhibe. Através do *logrank test* é possível afirmar que as funções de sobrevivência dos casos novos e dos recidivantes apresentam curvas significativamente diferentes ($p\text{-value}=0,002$).

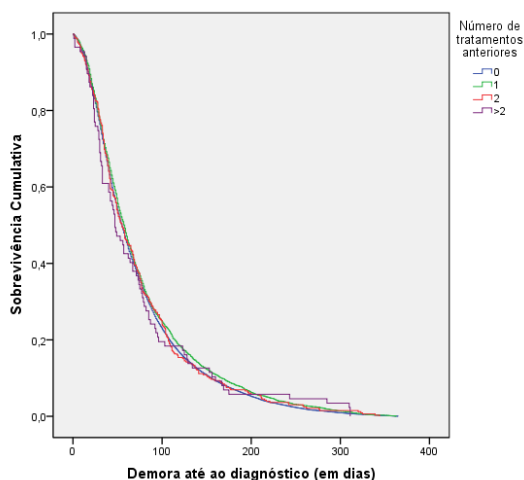


Figura 29: Curvas de sobrevivência da demora por número de tratamentos anteriores.

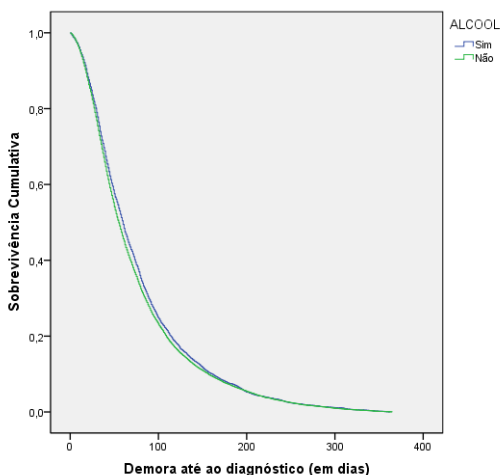


Figura 30: Curvas de sobrevivência da demora por presença ou ausência do factor de risco álcool.

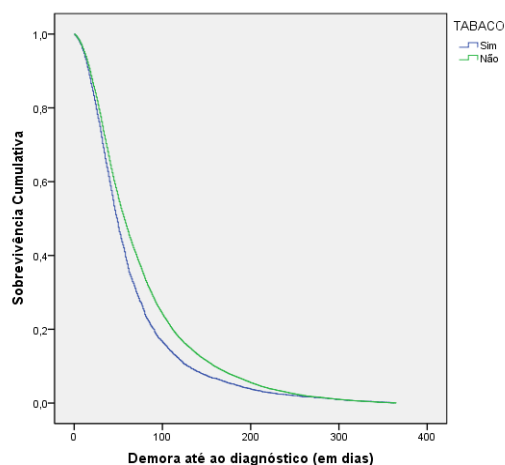


Figura 31: Curvas de sobrevivência da demora por presença ou ausência do factor de risco tabaco.

Ao testar a hipótese da igualdade das curvas de sobrevivência da demora por número de tratamentos anteriores, através do *logrank test*, foi possível observar que essa igualdade não se verifica ($p\text{-value}=0,010$). A figura 29 apresenta as respetivas funções de sobrevivência.

No caso da dependência alcoólica, ao testar a equivalência das curvas de sobrevivência verifica-se que existe uma diferença estatisticamente significativa entre a dependência ou não do álcool ($p\text{-value}=0,001$). A figura 30 apresenta as respetivas curvas de sobrevivência.

O *logrank test* foi aplicado com o objetivo de averiguar a existência de diferença das curvas de sobrevivência da demora entre os casos notificados fumadores e não fumadores e verificou-se que esta diferença é estatisticamente significativa ($p\text{-value}<0,001$) (figura 31).

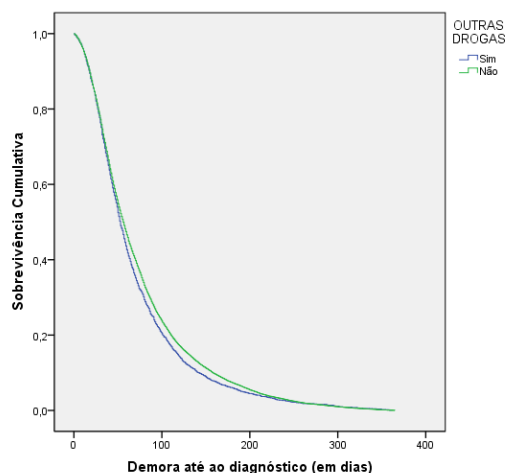


Figura 32: Curvas de sobrevivência da demora por presença ou ausência do fator de risco outras drogas.

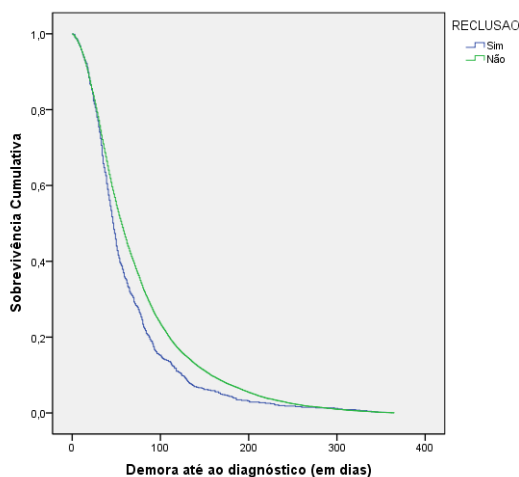


Figura 33: Curvas de sobrevivência da demora para a presença ou ausência do fator de risco reclusão.

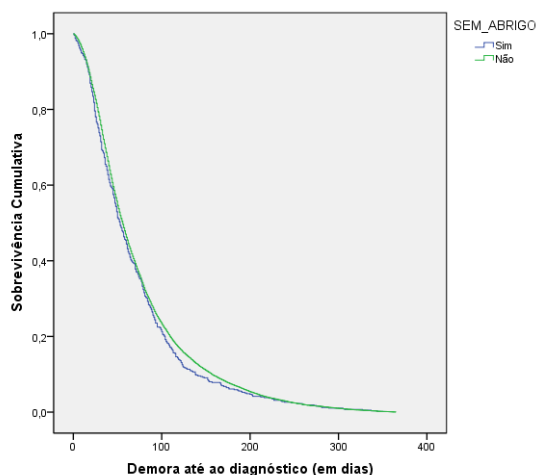


Figura 34: curvas de sobrevivência da demora para a presença ou ausência do fator de risco sem-abrigo.

No que concerne aos casos que consomem outras drogas verifica-se a sugestão de um maior sucesso na demora até ao diagnóstico, pela observação das curvas de sobrevivência (figura 32). Particularmente, pelo resultado do *logrank test* é possível afirmar que a diferença entre as curvas de sobrevivência dos casos que consomem outras drogas e dos casos que não consomem drogas é estatisticamente significativa ($p\text{-value} < 0,001$).

Ao analisar as curvas de sobrevivência dos casos notificados como reclusos (figura 33) é possível observar a sugestão de um diagnóstico mais atempado na população reclusa do que na população não reclusa. Ao testar a diferença das curvas de sobrevivência, o *logrank test* revelou que existe diferença estatisticamente significativa ($p\text{-value} < 0,001$).

Para a variável sem-abrigo, ao aplicar o *logrank test* foi possível determinar que não existe diferença estatística nas curvas de sobrevivência dos casos notificados com ou sem-abrigo ($p\text{-value} < 0,097$) (figura 34).

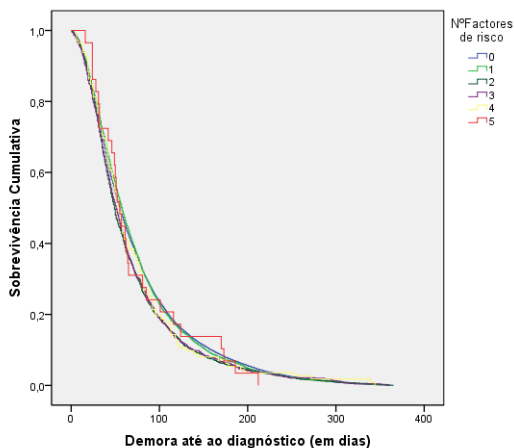


Figura 34: Curvas de sobrevivência da demora por número de factores de risco.

No que concerne à distribuição da sobrevivência por número de factores de risco, ao aplicar o *logrank test* observa-se que existem diferenças significativas nas curvas de sobrevivência por número de factores de risco ($p\text{-value} < 0,001$), como se pode observar na figura 35.

Estas e outras medidas interpretadas no âmbito desta análise podem ser consultadas no apêndice C.

4.3.2 Regressão de Cox

Tal como apresentado no capítulo 3, o modelo de Cox permite modelar o risco de ocorrer o diagnóstico ao fim de determinado número de dias tendo em conta as variáveis inseridas no modelo. Habitualmente a interpretação “não é realizada por β , mas sim pelo *Hazard ratio* ($\exp(\beta)$), por esta quantidade ter um significado mais direto”. (Rocha e Papoila, 2009).

Para verificar se o coeficiente de regressão (β) é igual a 0, utilizou-se o teste Wald. Baseado neste resultado, as variáveis que se identificaram como significativamente preditivas o diagnóstico da tuberculose pulmonar foram: género, grupos etários, distritos de residência, presença ou ausência de VIH, álcool e tabaco. Apesar de algumas categorias das variáveis não se revelarem estatisticamente significativas em relação à classe de referência, foram incluídas no modelo para atingir o objetivo concreto da modelação do risco de diagnóstico da tuberculose pulmonar. Os resultados podem ser observados na tabela 11.

Variável		Coeficiente de Regressão (β)	Erro Padrão	p-value (test de Wald)	Hazard ratio (e β)	95% IC Hazard ratio	
						LI	LS
Género	Masculino*						
	Feminino	-0,108	0,016	<0,001	0,898	0,87	0,926
Grupos etários	25-34*			<0,001			
	0-4	0,286	0,085	0,001	1,331	1,127	1,572
	5-14	0,614	0,58	<0,001	1,847	1,65	2,068
	15-24	0,11	0,026	<0,001	1,116	1,061	1,175
	35-44	-0,04	0,021	0,058	0,961	0,923	1,001
	45-54	-0,107	0,024	<0,001	0,899	0,858	0,942
	55-64	-0,166	0,028	<0,001	0,847	0,802	0,895
	65-74	-0,159	0,03	<0,001	0,856	0,804	0,905
	>74	-0,167	0,032	<0,001	0,846	0,794	0,902
Distritos	Porto*			<0,001			
	Aveiro	-0,087	0,033	0,008	0,917	0,86	0,977
	Beja	-0,3	0,072	<0,001	0,741	0,644	0,852
	Braga	0,082	0,03	0,007	1,084	1,022	1,15
	Bragança	0,184	0,071	0,01	1,202	1,046	1,381
	Castelo Branco	-0,025	0,064	0,697	0,975	0,86	1,106
	Coimbra	0,504	0,167	0,003	1,655	1,192	2,298
	Évora	-0,365	0,81	<0,001	0,694	0,593	0,813
	Faro	-0,003	0,038	0,934	0,997	0,925	1,074
	Guarda	-0,423	0,112	<0,001	0,655	0,526	0,816
	Leiria	-0,157	0,056	0,005	0,855	0,766	0,954
	Lisboa	-0,201	0,019	<0,001	0,818	0,788	0,849
	Portalegre	-0,287	0,118	0,015	0,75	0,595	0,946
	Santarém	-0,307	0,061	<0,001	0,736	0,653	0,829
	Setúbal	-0,19	0,024	<0,001	0,827	0,788	0,867
	Viana do Castelo	-0,083	0,05	0,098	0,92	0,834	1,015
	Vila Real	-0,037	0,05	0,459	0,964	0,874	1,063
	Viseu	-0,004	0,073	0,959	0,996	0,86	1,15
Coinfeção com o VIH	Negativo*						
	Positivo	0,133	0,23	<0,001	1,12	1,07	1,172
Álcool	Não*						
	Sim	-0,065	0,021	0,002	0,937	0,9	0,977
Tabaco	Não*						
	Sim	0,084	0,029	0,003	1,088	1,029	1,15

Tabela 11: Resultados da análise de Regressão de Cox (* classe de referência).

Na variável género a classe de referência é o género masculino, por ser a classe de referência definida usualmente neste tipo de estudos, bem como a ausência de fator de risco como classe de referência. Já para a variável grupos etários, a classe de referência considerada foi dos 25 aos 34 anos, por ser a faixa etária que registou maior

número de casos notificados, o mesmo critério foi utilizado para definir o distrito do Porto como distrito de referência.

O valor de *Hazard ratio* para o género revela que as mulheres têm uma diminuição de 10,2% no risco relativo de diagnóstico da doença em relação aos homens.

No que concerne aos grupos etários, todos eles se consideram significativos ao modelo, exceto o grupo entre os 35 e os 44 anos. O modelo de Cox salienta que a faixa etária entre os 5 e os 14 anos é a que apresenta um maior acréscimo no risco relativo de diagnóstico face à classe de referência, sendo este de 84,7%, a faixa etária entre os 0 e os 4 anos apresenta um aumento do risco relativo de diagnóstico de 33,1%, e a faixa etária entre os 15 e os 24 anos apresenta um aumento de 11,6% no risco relativo de diagnóstico. Os restantes grupos etários apresentam uma diminuição do risco relativo de diagnóstico face à classe de referência, o grupo com maior diminuição (14,4%) no risco relativo de diagnóstico diz respeito aos casos com idade superior a 74 anos.

Os distritos que não se consideraram significativos na modelação do risco de diagnóstico foram os distritos de Castelo Branco, Faro, Viana do Castelo, Vila Real e Viseu, sendo que os restantes revelaram impacto no risco de diagnóstico em relação ao distrito do Porto. Apenas três distritos revelaram um aumento do risco relativo de diagnóstico. O distrito que apresenta um maior acréscimo do risco relativo de diagnóstico é o distrito de Coimbra com 65,5%, seguindo-se o distrito de Bragança com um aumento do risco relativo de 20,2% e o distrito de Braga com um aumento do risco relativo de 8,4%. O distrito com risco relativo mais desfavorável ao diagnóstico é o de Guarda com um decréscimo de 34,5% no risco de diagnóstico, seguindo-se o distrito de Évora com um decréscimo de 30,6% de risco de diagnóstico em relação ao Porto.

O coeficiente de regressão de Cox revela que os casos notificados infetados com VIH apresentam um risco relativo de diagnóstico superior em 12% face aos casos que não têm a coinfeção com o VIH. Os resultados também confirmam que os casos notificados que assumem dependência alcoólica apresentam um risco relativo diminuto em 6,3%,

face aos casos que não são dependentes alcoólicos. E constata-se que os casos notificados de fumadores apresentam um aumento do risco relativo estimado em 8,8% no diagnóstico do que no caso dos não fumadores.

Quanto aos intervalos de confiança, o valor 1 encontra-se exatamente nos intervalos em que as categorias não se revelaram significativas para um nível de significância de 5%, como se pode observar na tabela 11.

4.4 Discussão dos resultados

Nesta secção pretende-se comentar os resultados fazendo a ponte com o que existe descrito relativamente à demora no diagnóstico da tuberculose pulmonar.

No presente estudo, os casos notificados apresentam uma demora média de 73,7 dias e demora mediana de 55 dias até ao diagnóstico. Num estudo conduzido em Londres analisando a demora até ao diagnóstico entre 1998 e 2000, a demora média foi de 72 dias e a demora mediana foi de 49 dias (Rodger *et al.*, 2003). Num ensaio realizado pela OMS – Departamento Mediterrâneo Oriental, entre 2003 e 2004, a Somália tinha uma demora média de 76,6 dias e uma demora mediana de 58 dias, e a República Árabe da Síria apresentava uma média de 77,6 dias e mediana de 55 dias (WHO, 2006). A revisão sistemática da literatura de Sreeramareddy *et al.*, (2009) afirma que nos países desenvolvidos a demora média entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico da tuberculose é de 61,3 dias, enquanto nos países em desenvolvimento a demora média é de 67,8 dias, não existindo diferença significativamente estatística.

Os resultados anteriormente apresentados estão de acordo com os recentes relatórios da OMS que afirmam que a tuberculose afeta mais os homens do que as mulheres, principalmente na idade adulta, visto que nesta idade após a infeção por bacilo de Koch há propensão para uma rápida evolução da doença (WHO, 2011). Alguns estudos que analisam a demora no diagnóstico divulgam diferenças significativas entre os géneros, sendo que os homens são mais afetados pela tuberculose do que as mulheres, mas são as mulheres que apresentam uma maior demora no diagnóstico

(Needham *et al.*, 2001; Pornyk *et al.*, 2001; Yamasaki-Nakagawa *et al.*, 2001; Karim *et al.*, 2007; Gosoni *et al.*, 2008).

A demora média e mediana revelam valores mais baixos nas idades compreendidas entre os 5 e os 14 anos. A idade média da amostra foi de 42,7 anos e a mediana de 40 anos, estes valores coincidem com os da amostra em estudo entre 2002 e 2003 na Colômbia (cidades de Bucaramanga, Giron, Floridablanca e Piedecuesta) (Cáceres-Manriques e Orozco-Vargas, 2008) e com o estudo realizado entre 1998 e 2000 na Tailândia (Ngamvithayapong *et al.*, 2001)

Neste estudo foi realizada uma análise dos casos notificados por distrito de residência, a qual é importante para a caracterização da amostra e para a análise do tempo decorrido até ao diagnóstico em cada distrito. Ao ler os resultados há que ter em atenção que se apresenta a incidência por distrito, não estando as respetivas taxas de incidência calculadas (por não fazer parte do objetivo do trabalho), mas a associação a estas é importante no panorama da Saúde Pública, principalmente devido à grande heterogeneidade que se verifica na distribuição de casos pelos distritos.

Os casos reincidentes e os casos com dois ou mais tratamentos anteriores revelaram uma demora média até ao diagnóstico mais elevada do que os casos novos. Seria expectável que os resultados fossem contrários, na medida em que a pessoa reconheceria os sintomas da doença e deslocar-se-ia novamente ao médico. A reincidência está associada ao abandono do tratamento da tuberculose, que por sua vez, está muitas vezes associado a vários fatores de risco (Mendes, 2010).

Os casos notificados previamente infetados com VIH apresentam um menor número de dias até ao diagnóstico da tuberculose, o que significa que a presença de VIH pode ser considerado como um fator protetor em Portugal. O estudo da OMS na República Árabe da Síria (2003-2004) aponta o VIH como um fator que potencia o diagnóstico da tuberculose (WHO, 2006); um estudo realizado em Espanha aponta maior demora na identificação dos sintomas de tuberculose pelo doente, mas uma menor demora no diagnóstico após a primeira consulta (Franco *et al.*, 1996); e, um estudo realizado na

Tailândia apresenta demora no diagnóstico superior para os casos previamente infectados com VIH (Ngamvithayapong *et al.*, 2001; Storla *et al.*, 2008). O facto de se apresentar menor demora no diagnóstico da tuberculose pulmonar nos casos previamente infectados em Portugal, pode dever-se à elevada associação entre estas doenças, em que os programas de prevenção e controlo da tuberculose e do VIH preconizam que sejam realizados rastreios de tuberculose às pessoas infectadas com VIH e vice-versa. A redução das elevadas taxas de coinfeção TB/VIH têm sido um foco dos programas de Saúde Pública e um diagnóstico menos moroso nestes casos é fulcral devido às características das duas doenças. O VIH que também é um fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose pulmonar, mas devido à sua forte influência na transmissão da tuberculose pulmonar mereceu ao longo do estudo um tratamento distinto dos restantes fatores de risco em análise.

No presente estudo os casos notificados com hábitos tabágicos, consumo de drogas, reclusão e sem-abrigo revelaram menos tempo de espera até ao diagnóstico do que os que não apresentavam o fator de risco. Apenas no caso do fator de risco álcool é que as pessoas não dependentes apresentam melhor prognóstico na demora no diagnóstico. No entanto, seis estudos revelam a dependência alcoólica ou o abuso de substâncias, como um dos fatores de risco que potenciam o diagnóstico da tuberculose (Pornyk *et al.*, 2001; Rajeswari *et al.*, 2002; Kiwuwa *et al.*, 2005; Golub *et al.*, 2006; Storla *et al.*, 2008). Dois estudos apontam o tabagismo como um fator que potencializa um rápido diagnóstico de tuberculose pulmonar, o mesmo se verifica com a nossa amostra em que os fumadores têm uma demora no diagnóstico menor em relação aos não fumadores (Yamasaki-Nakagawa *et al.*, 2001; Kiwuwa *et al.*, 2005).

Vários exercícios similares a este, que estudam a demora no diagnóstico da tuberculose, apenas consideram como variável fator de risco ser natural do país ou estrangeiro e a etnia (Rodger, 2003; Golub *et al.*, 2006). Outras variáveis frequentemente encontradas neste tipo de estudo são os tipos de sintomas, os meios de diagnóstico, tipo de residência, escolaridade (Long *et al.*, 1999; Lienhardt *et al.*, 2001; Ngamvithayapong *et al.*, 2001) tipo de emprego e o sistema de saúde (Needham

et al., 2001; Pornyk *et al.*, 2001; Rajeswari *et al.*, 2002; Guneylioglu, 2004; Cáceres-Manriques e Orozco-Vargas, 2008; Meintjes *et al.*, 2008; Machado *et al.*, 2011).

Consistente com os resultados de vários outros estudos conduzidos em diversas áreas e concelhos dos países que estão de acordo com a Estratégia DOTS, este estudo encontrou longas demoras no diagnóstico da tuberculose pulmonar na maioria das variáveis (Pirkis *et al.*, 1996; Long *et al.*, 199; Needham *et al.*, 2001; Gagliotti *et al.*, 2006; Karim *et al.*, 2007). A definição de demora longa ou aceitável deve ter em conta critérios como o contexto específico de cada amostra, o local, nível endémico da tuberculose e o tipo de organização de cuidados de saúde (Gagliotti *et al.*, 2006). Alguns autores consideram a demora como longa se esta for superior à média. Geralmente considera-se que para um efetivo controlo da tuberculose o objetivo é que a demora da pessoa a procurar os serviços de saúde não deve ser maior do que 2 a 3 semanas (Sreeramareddy *et al.*, 2009). Teo (2002), desperta para a necessidade de alerta dos cuidados de saúde primários para a deteção da tuberculose, uma vez que é comum a primeira consulta, onde a pessoa apresenta a sintomatologia, ser realizada com o médico de clínica geral. Importa referir uma vez mais que a demora até ao diagnóstico é fundamental para o controlo da doença, todavia esta demora pode dever-se quer à pessoa quer ao sistema de saúde. A duração dos sintomas de tuberculose pulmonar deve ser a menor possível para reduzir as hipóteses de que a doença prolifere na comunidade. Contudo os sintomas iniciais são semelhantes a várias outras doenças, o que faz com que a pessoa e o profissional de saúde assumam que os sintomas têm um tratamento simples e se resolvem espontaneamente. Outro facto enfatizado pela Estratégia DOTS é que a procura passiva de casos de tuberculose é influenciada por critérios intrínsecos à própria pessoa como a motivação, ou o nível de suspeita de doença do profissional de saúde que a acompanha, fatores que incrementam o atraso no diagnóstico da doença. Uma conclusão transversal aos estudos cujo objetivo é estudar a demora no diagnóstico é de que as suas consequências podem ser fatais aos doentes e intensificar a proliferação da doença na sua própria família e comunidade (Gibson *et al.*, 1998, Lawn *et al.*, 1997, citados por Karim *et al.*, 2007).

5. Conclusões e sugestões

Após a apresentação extensa e detalhada dos resultados do estudo, o objetivo deste capítulo é epilogar a informação com uma análise global e explicativa do impacto dos mesmos.

Pela análise dos casos notificados com tuberculose pulmonar em Portugal Continental entre 2000 e 2009, com demora no diagnóstico entre 1 e 365 dias, a amostra ainda apresenta características endémicas, particularmente a elevada proporção de homens diagnosticados e a proporção de doentes com idades entre os 25 e os 44 anos. Estes valores expressam a importância e a pertinência do contínuo da investigação da Saúde Pública na Tuberculose.

A amostra em estudo é maioritariamente constituída por homens, sendo estes o género com idade média superior. O distrito que apresentou maior número de casos notificados é o do Porto e 74,6% da amostra não apresenta fatores de risco. A demora até ao diagnóstico da amostra aqui em análise tem uma mediana de 55 dias, o diagnóstico é mais rápido nos homens e o grupo etário diagnosticado mais rapidamente é entre os 5 e os 14 anos com mediana de 29 dias. Braga é o distrito de Portugal com menor demora no diagnóstico da tuberculose pulmonar e Évora é o distrito de Portugal Continental com menos casos notificados, mas onde a demora até ao diagnóstico é maior, com uma mediana de 83 dias. Os casos com infeção prévia do VIH apresentam uma demora menor em relação aos casos sem infeção e os casos novos também são diagnosticados mais rápido do que os reincidentes. No que concerne aos fatores de risco, a demora no diagnóstico revelou-se menor para quem apresenta os fatores de risco tabaco, outras drogas, reclusão e sem-abrigo. As mulheres têm um risco relativo diminuído de 10,2% de diagnóstico em relação aos homens. Os portadores de VIH apresentam um aumento de 12% de risco relativo de diagnóstico face às pessoas não infetadas, os casos que assumem dependência alcoólica apresentam uma diminuição de 6,3% do risco relativo de diagnóstico e os casos de fumadores apresentam um aumento de 8,8% do risco relativo de diagnóstico.

A investigação pode e deve dar um contributo efetivo na monitorização dos parâmetros da tuberculose em Portugal e na compreensão de qual o verdadeiro impacto das medidas adotadas pelos organismos de saúde, responsáveis a nível mundial, que se traduzem no PNT a nível nacional. Cada vez mais se dispõe de novas tecnologias e modelos de controlo da doença, mas ainda existe um caminho a percorrer para os níveis de endemia serem favoráveis e aproximarem-se dos nossos vizinhos europeus. Portugal possui características próprias em relação à Europa e a mais importante a destacar é a sua posição na extremidade ocidental e proximidade a África, o que conduz a que Portugal receba imigrantes oriundos de zonas com elevadas taxas de incidência da tuberculose e seja também a porta de entrada da Europa a estrangeiros. Este estudo não contemplou essa variável, mas seria importante analisar a demora desde o aparecimento dos primeiros sintomas até ao diagnóstico da tuberculose pulmonar nos imigrantes.

Devido ao contexto atual em que o país se encontra e à reestruturação que o Sistema Nacional de Saúde tem vindo a sofrer sugere-se uma análise da demora até ao diagnóstico incluindo o tipo de serviço de saúde disponível na localidade de cada caso notificado e os custos de deslocação ao mesmo (centro de saúde, hospital, clínica privada). Outra sugestão também aqui deixada pelo autor é a realização de um estudo sobre a demora até ao diagnóstico avaliando também o tipo de exame realizado para deteção da doença, se é baciloscopia, raio X e em que medida influencia a demora até ao diagnóstico, particularmente a demora específica dos serviços de saúde. Neste sentido seria importante a realização de um estudo que considere a componente individual e a componente dos serviços de saúde, ou seja, a demora da pessoa na procura de cuidados de saúde e a demora dos serviços (tempo entre a realização de consultas e exames para obtenção de diagnóstico). Esta análise mais detalhada do tempo permitirá caracterizar cada uma das fases da demora no diagnóstico por forma a perceber como atuar.

Com a continuação da investigação em tuberculose para identificar lacunas da efetividade dos programas aplicados e a monitorização da incidência da doença



espera-se conseguir um bom nível de conhecimento sobre o perfil da tuberculose pulmonar em Portugal que conduza à estruturação de medidas claras e dirigidas às populações de risco e comunidade em geral.

Bibliografia

AFONSO, A e NUNES, C. – Estatística e Probabilidades – Aplicações e Soluções em SPSS. 2011. Lisboa: Escolar Editora.

ALVES, J. e BRIZ, T. - Controlo da Tuberculose em Portugal. Papel da Terapêutica: Recomendações e práticas. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública. 2008

ALCAIDE, J., ALTET, M., PLANS, P., PARRÓN, I., FOLGUERA, L., SALTO, E., DOMINGUEZ, A., PARDELL, H. e SALLERAS, L. – Cigarette Smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuberculosis and Lung Disease*. 1996. 77, 112-116.

BARROSO, E., MOTA, R., SANTOS, R., SOUSA, A., BARROSO, J. e RODRIGUES, J. – Fatores de Risco para Tuberculose Multirresistente Adquirida. *J Pneumol* 2003; 29(2): 97-89.

BAPTISTA, I., OLEMAN, M., OPRMOLLA, D. e SUFFYS, P. – Drug Resistance and Genotypes of Strains of Mycobacterium tuberculosis Isolated from Human Immunodeficiency Virus-infected and Non-infected Tuberculosis Patients in Bauru, São Paulo, Brasil. 2002. Mem Inst Oswaldo Cruz. 97(8):1147-1152.

BASTOS, J. e ROCHA, C. – Análise de Sobrevida – Métodos Não Paramétricos. 2007. Arquivos de Medicina. Vol. 21, Nº 3,4.

BONITA, R., BEAGHOLE, R. e KJELLSTRÖM, T. – Epidemiologia Básica. 2003. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública.

BONITA, R., BEAGHOLE, R. e KJELLSTRÖM, T. – Epidemiologia Básica. 2.ª ed. 2010. São Paulo: Santos.

BOTELHO, F., SILVA, C. e CRUZ, F. – Epidemiologia explicada – Análise de Sobrevida. Acta Urológica, 2009. 26; 4: 33-38. [Consult. outubro de 2011] Disponível em: <http://www.apurologia.pt/acta/4-2009/epidem-explic.pdf>

BRIZ, T. e COURELAS. C. – Efetividade do Programa Nacional de Controle da Tuberculose – 2004: evidência epidemiológica, sua qualidade e melhorias necessárias,

2005. [Consult. janeiro 2012] Disponível on-line em:
<http://www.observaport.org/sites/observaport.org/files/Efetividade-do-Programa-Nacional-de-Controle-da-Tuberculose2004.pdf>.

BRIZ, T., NUNES, C., ALVES, J. e SANTOS, O. – O controlo da tuberculose em Portugal: uma apreciação crítica epidemiológica global. Revista Portuguesa de Saúde Pública. Vol. 22, n.º 1. Pp. 19-52. 2009.

CÁCERES-MANRIQUE, F. e OROZCO-VARGAS, L. – Demora en el Diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar en una Región de Colombia. 2008. Revista Salud Pública. Vol. 10 (1): 94-104.

CECCON, E. – O Cenário Atual da Tuberculose: Epidemiologia. 2006. Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. [Consult. dezembro 2011] Disponível on-line em:
<http://www.abev.com.br/controlodeinfeccao/palestras/14h-elainececccon-epidemiologia.pdf>

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – Basic Tuberculosis Facts. 2009 [Consult. dezembro 2011] Disponível on-line em:
<http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm#tbi2>.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – Tuberculosis. 2010 [Consult. outubro 2011] Disponível em:
<http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm>.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – Tuberculosis Fact Sheets – BCG Vaccine. 2011a [Consult. dezembro 2011] Disponível em:
<http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/prevention/BCG.htm>

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – Tuberculosis Fact Sheets – Multidrug-resistance Tuberculosis. 2011b [Consult. dezembro 2011] Disponível on-line em: <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/drtb/mdrtb.htm>.

CHATKIN, J. e CHAIB, J. – Utilidade dos Testes de Sensibilidade do Bacilo da Tuberculose em Saúde Pública. 1982. Revista de Saúde Pública, São Paulo 16:120-6. [Consult. janeiro de 2012] Disponível on-line em: <http://www.scielo.org/pdf/rsp/v16n2/08.pdf>

CLEMENTINO, F. – Tuberculose: Conhecimento, Representações Sociais e Experiências da Doença na Visão do Portador. 2009. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. [Consult. dezembro 2011] Disponível on-line em: <http://www.academicoo.com/artigo/tuberculose-conhecimentos-representacoes-sociais-e-experiencias-da-doenca-na-visao-do-portador>

COUCEIRO, L., SANTANA, P. e NUNES, C. – Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis. 1001 International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.

DAWSON, B. e TRAPP, R. – Bioestatística Básica e Clínica. (3.ª ed.). 2003. Rio de Janeiro: McGraw-Hill.

EASTON, V. e MCCOLL, J. – Statistics Glossary. 1997. V1.1. Versão Web Glossário. [Consult. maio 2012] Disponível on-line em: <http://www.stats.gla.ac.uk/steps/glossary/nonparametric.html>.

FRANCO, J., BLANQUER, R., FLORES, J., FERNANDEZ, E., PLAZA, P. e NOGUERIA, J. - Analysis of the Diagnosis Delay in Tuberculosis. 1996. Barcelona: Med Clin 107(12):453-457.

GAT. Grupo Português de Ativistas sobre tratamentos de HIV/SIDA – VIH & Tuberculose. 2011. [Consult. janeiro 2012] Disponível on-line em: www.gatportugal.pt

GOSONI, G., GANAPATHY, J., KEMP, J., AUER, C., SOMMA, D., KARIM, F. e WEISS, M. – Gender and sociocultural determinants of delay to diagnosis of TB in Bangladesh, India and Malawi. 2008. International Journal Tuberculosis and Lung Disease 12(7):848-855.

GUNEYLIOGLU, D., YILMAZ, A., BILGIN, S., BAYRAM, U. e AKKAYA, E. – Factors affecting delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. 2004. [Consult. maio 2012] Disponível on-line em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14737045>

HAMPTON, T. – Funding, Advances Invigorate TB Fight. 2004. The Journal of the American Medical Association 291(21):2529-2530. [Consult. janeiro 2012] Disponível on-line em: <http://jama.ama-assn.org/content/291/21/2529.full>.

HORNICK, D. – Tuberculosis. In WALLACE, R. – Maxey-Rosenau-Last public health and preventive medicine. 15^o ed. 2008. New York: McGraw Hill

KARIM, F., ISLAM, M. A., CHOWDHURY, A., JOHANSSON, E. e DIWAN, V. – Gender differences in delays in diagnosis and treatment of tuberculosis. 2007. Health Policy and Planning 23:329-334. [Consult. maio 2012] Disponível on-line em: <http://heapol.oxfordjournals.org/>

KIWUWA, M., CHARLES, K. e HARRIET M. – Patient and health service delay in pulmonary tuberculosis patients attending a referral hospital: a cross-sectional study. 2005. BioMed Central Public Health. [consult. maio 2012] Disponível on-line em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/5/122>.

LIENHARDT, C., ROWLEY, J., MANNEH, K. LAHAI, G., NEEDHAM, D., MILLIGAN, P. e MCADAM, K. – Factors affecting time delay to treatment in a tuberculosis control programme in a sub-Saharan African country: the experience of The Gambia. 2001 International Journal Tuberculosis and Lung Disease 5(3):233-239

LONG, N., JOHANSSON, E., LONNROTH, K., ERIKSSON, B., WINKVIST, A. e DIWAN, V. – Longer delay in tuberculosis diagnosis among women in Vietnam. 1999. International Journal Tuberculosis and Lung Disease. 3(5): 388-393

MACHADO, A., STEFFEN, R., OXLADE, O., MENZIES, D., KRITSKY, A. e TRAJMAN, A. – fatores associados ao atraso no diagnóstico da tuberculose pulmonar no estado do Rio de Janeiro. 2011. Jornal Brasileiro de Pneumologia 37(4): 512-520.

MACHADO, L. – O estimador Kaplan-Meier: Novos desenvolvimentos e aplicações no contexto da análise de sobrevivência multiestado. Boletim da Sociedade Portuguesa de Estatística. 2011. Publicação Semestral outono, pp. 56-62.

MARQUES, J. – O essencial da Saúde – Tuberculose. 2007. Lisboa: QuidNovi.

MARTINS, E. M. – Introdução à Inferência Estatística. Departamento de Estatística e Investigação Operacional – Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. 2006. [Consult. maio 2012] Disponível em: <http://homepage.ufp.pt/cmanso/ALEA/introInfEstat.pdf>

MARTINS, M. – Lugar e Risco. Para uma Geografia da Tuberculose Pulmonar. 2008. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa – Escola Nacional de Saúde Pública.

MATOS, E., LEMOS, A., BITTENCOURT, C. e MESQUITA, C. – Anti-Tuberculosis Drug Resistance in Strains of Mycobacterium tuberculosis Isolated from Patients in Tertiary Hospital in Bahia. 2007. The Brazilian Journal of Infectious Diseases; 11(3):331-338.

MEINTJES, G., SCHOEMAN, H., MORRONI, C., WILSON, D e MAARTENS, G. Patient and Provider delay in tuberculosis suspects from communities with a high HIV prevalence in South Africa: A cross sectional study. BioMed Central Public Health. [consult. maio 2012] Disponível on-line em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/72>

MENDES, I. – Sucesso Terapêutico no Controlo da Tuberculose em Portugal: Determinantes do resultado do Tratamento e a sua Capacidade Preditiva. 2010. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa – Escola Nacional de Saúde Pública.

MENEZES, A., COSTA, J., GONÇALVES, H., MORRIS, S., MENEZES, M., LEMOS, S., OLIVEIRA, R. e PALMA, E. – Incidência e Fatores de Risco de Tuberculose em Pelotas, uma Cidade do sul do Brasil. Revista Brasileira de Epidemiologia. 1998. Vol. 1, n.º 1.

NEEDHAM, M., FOSTER, S., TOMLINSON, G. e GODFREY-FAUSSETT, P. - Socioeconomic, gender and health services factors affecting diagnostic delay for tuberculosis patients in urban Zambia. 2001. *Trop Med Int Health*: 6(4):256-259.

NFID. NATIONAL FOUNDATION FOR INFECTIOUS DISEASE – Tuberculosis: a global emergency. Princeton Project 55, Inc. Tuberculosis Initiative. 1999. [Consult. outubro 2011] Disponível em: <http://www.nfid.org/factsheets/tb.shtml>.

NGAMVITHAYAPONG, J., YANAI, H., WINKVIST, A., E DIWAN, V. – Health seeking behaviour and diagnosis for pulmonary tuberculosis in an HIV-epidemic mountainous area of Thailand. 2001. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*: 5(11):1013-1020.

NUNES, C. – Tuberculosis incidence in Portugal: spatiotemporal clustering. 2007. *BioMed Central Public Health*. [consult. maio 2012] Disponível on-line em: <http://www.biomedcentral.com/1476-072X/6/30>.

NUNES, C., BRIZ, T., GOMES, D. e DIAS, C. – A dimensão espaço-temporal em saúde pública: da descrição clássica à análise de *clustering*. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. Vol. 26, n.º 1. Pp. 5-14. 2008.

NUNES, C., BRIZ, T., GOMES, D. e FILIPE, P.A. – Pulmonary Tuberculosis and HIV/AIDS: joint space-time clustering under an epidemiological perspective. 2011. Em: *Proceedings of the Spatial Data Methods for Environmental and Ecological Processes – 2nd Edition*. Barbara Cafarelli (Ed.), Foggia e Gargano

OPSS. Observatório Português dos Sistemas de Saúde - Relatório da primavera 2009 – 10/30 Anos: Razões para continuar. Lisboa

PAPOLA, A. – Censura intervalar: modelação de dados do estado atual. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Estatística*. 2011. Publicação Semestral outono, pp. 35-46.

PINTO, C. – Tuberculose: Riscos Associados ao seu Tratamento. 2004. Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. [Consult. novembro de 2011] Disponível on-line em: <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0304/Tuberculose/tuberculose.html>

PIRKIS, J., SPEED, B., YUNG, A., DUNT, D., MACINTYRE, C. e PLANT, A. – Time to Initiation of Antituberculosis treatment. 1996. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 77, 401-406.

PORNYK, R., MAKHUBELE, M., HARGREAVES, J., TOLLMAN, S. e HAUSLER, H. - Assessing health seeking behaviour among tuberculosis patients in rural South Africa. 2001. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*: 5(7):619-627.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ALTO COMISSARIADO DA SAÚDE. – Atlas do Plano Nacional de Saúde. 2010 Lisboa: Alto Comissariado da Saúde.

PORTUGAL. INE. – Resultados Provisórios dos Censos 2011. [Consult. novembro de 2011] Disponível on-line em: http://www.ine.pt/scripts/flex_provisorios/Main.html

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS – Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose: Relatório para o Dia Mundial da Tuberculose 2010. Ponto da Situação Epidemiológica de Desempenho. 2010. Lisboa: Direção-Geral da Saúde. Documento em ppt.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS – Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose: Relatório para o Dia Mundial da Tuberculose 2011: Ponto da Situação Epidemiológica de Desempenho. 2011a. Lisboa: Direção-Geral da Saúde. Documento em ppt.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS. DIRECÇÃO-GERAL DE SAÚDE – Atlas das políticas de vacinação da BCG no mundo. 2011b. [Consult. outubro 2011] Disponível em: <http://www.dgs.pt/>

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS. DIRECÇÃO-GERAL DE SAÚDE – Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. 2011c. [Consult. novembro 2011] Disponível em: <http://www.dgs.pt/>

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS. Dia Mundial da Tuberculose – 24 de maio de 2012. 2012. [Consult. maio de 2012] Disponível em: <http://www.dgs.pt/>

RIEDER, L. – Bases Epidemiológicas do Controlo da Tuberculose. 2001. Lisboa: Direção-Geral da Saúde.

RODGER, A., JAFFAR, S., PAYNTER, S., HAYWARD, A., CARLESS, J. e MAGUIRE, H. – Delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, London, 1998-2000: analysis of surveillance data. 2003 Bmj, 326(7395):909-910.

RODRIGUES, P., GOMES, M. e REBELO, C. – Drug resistance in tuberculosis – a reinfection model. Theoretical Population Biology. Science direct. 2006. [Consult. novembro de 2011] Disponível on-line em: <http://arca.igc.gulbenkian.pt/handle/10400.7/48>.

SILVA, D., SILVA, B., JUNQUEIRA-KIPNIS, A. e RABAHI, M. – Tuberculose em pacientes com artrite reumatoide: a dificuldade no diagnóstico da forma latente. 2010. Jornal Brasileiro de Pneumologia. Versão on-line. [Consult. janeiro 2012]. Disponível on-line em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/portugues/artigo_detalhes.asp?id=1571

STORLA, D., YIMER, S. e BJUNE, G. – A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. 2008. BioMed Central Public Health. [consult. maio 2012] Disponível on-line em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/15>

TEO, S. – Tuberculosis – Barriers to a Early Diagnosis. 2002. Journal of The Singapore Medical Association. Vol 43(4): 169-171.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION – Issues related to the use of BCG in immunization programmes. 1999. [Consult. outubro 2011] Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9943.pdf>

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION – Antituberculosis drug resistance in world report no. 3. 2004. [Consult. novembro 2011] Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/who_tbm_tb_2004_343/en/index.html

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION – TB/HIV Manual Clínico (2.º Ed.) Geneva: WHO. 2005.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION – Diagnostic and treatment delay in tuberculosis. Geneva: WHO. 2006

WHO. STOPTB Partnership – Tuberculosis Global Facts 2010/2011. WHO. 2010a. [Consult. outubro 2011] Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/2010/factsheet_tb_2010.pdf

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION – Treatment of Tuberculosis – Guidelines (4.º ed.). WHO. 2010b. [Consult. janeiro 2012] Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html

WHO. STOPTB Partnership – Tuberculosis Global Facts 2011/2012. WHO. 2011. [Consult. maio 2012] Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/2011/factsheet_tb_2011.pdf

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION – Global Tuberculosis Control 2011a. WHO Report 2011. [Consult. outubro 2011] Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html

WHO. STOPTB Partnership – The Global Plan to Stop TB 2011-2015. 2011b. [Consult. janeiro 2012] Disponível em: <http://www.stoptb.org/global/plan/>

ZWERLING, A., BEHR, M., VERMA, A. BREWER, T., MENZIES, D. E PAI, M. – BCG WORLD ATLAS – BCG Policies and Practices. 2010. [Consult. dezembro 2011]. Disponível em: <http://www.bcgatlas.org/>

YAMASAKI-NAKAGAWA, M., OZASA, K., YAMADA, N., OSUGA, K., SHIMOUCHI, A., ISHIKAWA, N., BAM, D. e MORI, T. – Gender difference in delays to diagnosis and health care seeking behaviour in a rural area of Nepal. International Journal Tuberculosis and Lung Disease. 2001, 5(1):24-31.

Apêndices

Apêndice A – Tabelas de frequências das variáveis em estudo.

		N.º de casos notificados	Percentagem simples	Percentagem acumulada
Género	Masculino	24 064	67,4	67,4
	Feminino	11 647	32,6	100
Grupo etário	0-4	394	1,1	1,1
	5-14	871	2,4	3,5
	15-24	3911	11	14,5
	25-34	8262	23,1	37,6
	35-44	8086	22,6	60,3
	45-54	5320	14,9	75,2
	55-64	3246	9,1	84,3
	65-74	3013	8,4	92,7
	>74	2608	7,3	100
Distritos	Aveiro	1851	5,3	5,3
	Beja	487	1,4	6,6
	Braga	2707	7,7	14,3
	Bragança	250	0,7	15
	Castelo Branco	430	1,2	16,2
	Coimbra	592	1,7	17,9
	Évora	202	0,6	18,5
	Faro	1715	4,9	23,4
	Guarda	331	0,9	24,3
	Leiria	694	2	26,3
	Lisboa	9141	25,9	52,2
	Portalegre	248	0,7	52,9
	Porto	9674	27,5	80,4
	Santarém	594	1,7	82,1
	Setúbal	4090	11,6	93,7
	Viana do Castelo	760	2,2	95,8
	Vila Real	616	1,7	97,6
	Viseu	856	2,4	100
Área crítica de incidência	Sim	5249	14,7	14,7
	Não	30,462	85,3	100
Coinfeção com o VIH	Sim	4711	13,2	20,4
	Não	18338	51,4	100
	Desconhecido	12662	35,5	
Número de tratamentos anteriores	0	32053	89,8	89,8
	1	3240	9,1	98,8
	2	331	0,9	99,8
	3	66	0,2	99,9
	4	16	0	100
	5	2	0	100
	6	3	0	100
Número de fatores de risco	0	26650	74,6	74,6
	1	6059	17	91,6
	2	2129	6	97,6

		N.º de casos notificados	Percentagem simples	Percentagem acumulada
	3	732	2	99,6
	4	112	0,3	99,9
	5	29	0,1	100
Álcool	Sim	5149	14,4	16,1
	Não	26928	75,4	100
	Desconhecido	3634	10,2	
Tabaco	Sim	3826	10,7	11,8
	Não	28709	80,4	100
	Desconhecido	3176	8,9	
Outras drogas	Sim	2894	8,1	9,1
	Não	28947	81,1	100
	Desconhecido	3870	10,8	
Reclusão	Sim	663	1,9	2
	Não	31723	88,8	100
	Desconhecido	3325	9,3	
Sem-abrigo	Sim	574	1,6	1,8
	Não	31808	89,1	100
	Desconhecido	3329	9,3	

Apêndice B – Alguns valores estatísticos das variáveis

		Média	Mediana	Desvio-padrão	P ₂₅	P ₇₅		
Demora	Género	Masculino	71,87	54	59,675	93	31	
		Feminino	77,36	58	64,767	101	32	
	Grupo etário	0-4	51,07	33	51,682	18,75	63	
		5-14	43,92	29	45,949	17	53	
		15-24	64,04	48	53,801	28	82	
		25-34	69,86	52	58,746	31	89	
		35-44	72,52	55	60,404	31	93	
		45-54	77,98	58	63,889	33	103	
		55-64	83,19	64	65,56	36	109	
		65-74	84,72	65	67,084	37	111	
		>74	83,6	64	64,569	38	109	
		Distritos	Aveiro	74,36	55	60,751	32	97
	Beja		91,2	72	70,887	38	12	
	Braga		60,39	43	55,846	23	80	
	Bragança		61,95	44	57,451	24	80	
	Castelo Branco		75,02	55,5	62,47	33	89	
	Coimbra		60,57	45	52,904	26	78,75	
	Évora		95,83	83	59,077	51,75	126,75	
	Faro		72,1	53	61,856	30	94	
	Guarda		92,52	77	66,272	49	116	
	Leiria		84,81	67	65,083	38	113	
	Lisboa		80,31	61	64,115	37	102	
	Portalegre		74,78	60	59,881	31	95	
	Porto		66,3	50	55,982	29	85	
	Santarém		81,59	64	64,72	37	108	
	Setubal		77,32	57	64,708	31	103	
	Viana do Castelo		77,7	59,5	63,799	33	100	
	Vila Real		76,83	61	61,863	34	102,75	
	Viseu		66,12	49	57,948	28	85	
	Área crítica de incidência		Sim	74,12	57	59,633	34	93
			Não	73,58	55	61,741	31	96
	Coinfeção com o VIH	Sim	67,96	51	57,307	31	86	
		Não	77,49	59	62,631	34	101	
	Número de tratamentos anteriores	0	73,31	55	61	32	95	
		1	77,16	58	65,117	32	100	
		2	74,2	55	63,2	33	100	
		<2	72,12	47	69,285	28	87	
	Número de	0	74,2	55	61,987	31	96,25	

			Média	Mediana	Desvio-padrão	P ₂₅	P ₇₅
	fatores de risco	1	74,24	58	60,116	33	96
		2	67,46	49	58,518	30	84,5
		3	68,05	51	59,512	30	86
		4	71,08	54	61,272	32	90,5
		5	72,86	55	53,202	32	93
	Álcool	Sim	77,85	61	61,932	34	101
		Não	73,94	55	61,578	32	96
	Tabaco	Sim	64,45	49	55,901	30	80
		Não	75,41	57	62,064	32	98
	Outras drogas	Sim	70,31	53	58,782	32	91
		Não	74,82	56	61,853	32	97
	Reclusão	Sim	61,55	47	53,881	31	77
		Não	74,7	56	61,743	32	97
	Sem-abrigo	Sim	68,14	52	56,852	28,5	89,5
		Não	74,57	56	61,7	32	97

Apêndice C – Resultados do Estimador de Kaplan-Meier

Variáveis		95% IC Média		95% IC Mediana		p-value (logrank test)
		LI	LS	LI	LS	
Género	Masculino	71,121	72,629	53,297	54,703	<0,001
	Feminino	76,185	78,537	56,811	59,189	
Grupo etário	0-4	45,963	56,169	29,759	36,241	<0,001
	5-14	40,869	46,972	27,176	30,824	
	15-24	62,355	65,728	46,436	49,564	
	25-34	68,597	71,131	50,853	53,147	
	35-44	71,202	73,834	53,74	56,26	
	45-54	76,267	79,701	56,226	59,774	
	55-64	80,937	85,448	61,532	66,468	
	65-74	82,32	87,111	62,718	67,282	
	>74	81,12	86,076	61,452	66,548	
Demora	Aveiro	71,596	77,131	52,38	57,62	<0,001
	Beja	84,89	97,491	65,762	78,238	
	Braga	58,288	62,495	40,994	45,006	
	Bragança	54,826	69,07	38,263	49,737	
	Castelo Branco	69,114	80,923	41,199	48,801	
	Coimbra	56,306	64,829	75,161	90,738	
	Évora	87,685	103,979	75,262	90,738	
	Faro	69,173	75,028	50,281	55,719	
	Guarda	85,377	99,656	69,868	84,132	
	Leiria	79,968	89,646	62,098	71,902	
	Lisboa	78,999	81,628	59,703	62,297	
	Portalegre	67,33	82,235	52,284	67,716	
	Porto	65,187	67,418	48,966	51,034	
	Santarém	76,386	86,796	58,296	69,704	
	Setúbal	75,335	79,301	54,884	59,116	
	Viana do Castelo	73,168	82,24	54,819	63,181	
	Vila Real	71,941	81,712	56,44	65,56	
	Viseu	62,236	70	45,68	52,32	
Área crítica de incidência	Sim	72,512	75,738	55,536	58,464	0,704
	Não	72,891	74,278	54,331	55,669	
Coinfeção com o VIH	Sim	66,32	69,593	49,593	52,407	<0,001
	Não	76,58	78,393	58,053	59,947	
Número de tratamentos	0	72,641	73,977	54,36	55,64	0,01
	1	74,92	79,405	55,991	60,009	

Variáveis		95% IC Média		95% IC Mediana		p-value (logrank test)
anteriores	2	67,388	81,005	47,772	62,228	<0,001
	>2	57,602	86,72	34,813	59,287	
Número de fatores de risco	0	73,451	74,94	54,278	55,722	
	1	72,723	75,751	56,547	59,453	
	2	64,977	69,948	47,068	50,932	
	3	63,738	72,36	47,354	54,646	
	4	59,733	82,428	46,333	59,667	
	5	53,498	92,226	44,451	65,549	
Álcool	Sim	75,482	78,879	58,335	61,665	0,001
	Não	73,209	74,682	54,304	55,696	
Tabaco	Sim	62,71	66,268	47,65	50,35	<0,001
	Não	74,691	76,125	56,293	57,707	
Outras drogas	Sim	67,982	72,285	51,266	54,734	<0,001
	Não	74,107	75,532	55,319	56,681	
Reclusão	Sim	58,658	66,872	44,478	49,522	<0,001
	Não	73,836	75,193	55,358	56,642	
Sem-abrigo	Sim	65,127	74,89	48,077	57,923	0,097
	Não	73,707	75,061	55,36	56,64	